

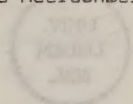
**Die Auswirkung von Schälmitteln
(Resorzin, kolloidaler Schwefel, Salizylsäure)
auf die Epidermis des Meerschweinchens**

Klaus Windhager

1977

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. O. Braun-Falco

Die Auswirkung von Schälmitteln (Resorzin,
kolloidaler Schwefel, Salizylsäure) auf die
Epidermis des Meerschweinchens



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Klaus Windhager

aus

Neumarkt St. Veit

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doiz.Dr.G.Plewig

Mitberichterstatter: Prof.Dr.D.Braun-Falco

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8.2.1977



INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung
2. Material und Methoden
 - 2.1. Versuchstiere
 - 2.2. Verwendete Salben
 - 2.3. Versuchsvorbereitungen
 - 2.4. Versuchsablauf
 - 2.5. Dippingverfahren der Autoradiographie
 - 2.6. Auswertung
 - 2.6.1. Markierungsindex
 - 2.6.2. Histoplanimetrisch ermittelte Dicke der Epidermis
 - 2.6.3. Papillomatose-Index
 - 2.6.4. Histologische Beobachtung
 - 2.7. Untersuchung der Salizylsäure-Wirkung an der menschlichen Epidermis
 - 2.7.1. Versuchsablauf
 - 2.7.2. Hornzellgewinnung
 - 2.7.3. Auswertung
3. Ergebnisse
 - 3.1. Unbehandelte Meerschweinchen
 - 3.2. Salbengrundlagen
 - 3.2.1. Vaselineum flavum
 - 3.2.2. Unguentum Cordes^R
 - 3.3. Resorzin
 - 3.3.1. 1% Resorzin
 - 3.3.2. 3% Resorzin
 - 3.4. Kolloidaler Schwefel
 - 3.4.1. 1% kolloidaler Schwefel
 - 3.4.2. 3% kolloidaler Schwefel
 - 3.5. Salizylsäure
 - 3.5.1. 1% Salizylsäure
 - 3.5.2. 3% Salizylsäure
 - 3.6. Salizylsäurewirkung an menschlicher Epidermis

4. Diskussion
- 4.1. Kontrollwerte unbehandelter Meerschweinchen
- 4.2. Wirkung von Salbengrundlagen auf die Meerschweinchenepidermis
- 4.2.1. Vaselineum flavum
- 4.2.2. Unguentum Cordes^R
- 4.3. Wirkung des Resorzins
- 4.4. Wirkung des kolloidalen Schwefels
- 4.5. Wirkung der Salizylsäure
- 4.6. Wirkung der Salizylsäure auf die menschliche Epidermis
- 4.6.1. Zellmorphologie der unbehandelten und behandelten Epidermis
- 4.7. Abhängigkeit der Salbenwirkung von der regionalen Applikation
- 4.8. Proliferative Zellschicht
- 4.9. Abhängigkeit der Salbenwirkung von ihrer Konzentration
- 4.10. Verhältnis von Epidermisdicke, Anzahl der markierten Zellen und Papillomatose untereinander
5. Zusammenfassung

1. Einleitung

In der Dermatologie gibt es Schälmittel, die seit Jahrzehnten als Therapeutika für schuppende Dermatosen und Hyperkeratosen mit Erfolg benutzt werden:

- das Resorzin, welches im Jahre 1869 von Hlasiwetz (40) entdeckt und bereits 1877 von Andeer in die medizinische Therapie eingeführt wurde (40). Seine dermatologische Anwendung ist vor allem Unna (84) zu verdanken.
- die Salizylsäure, die seit ihrer Gewinnung im Jahre 1838 durch Piria und ihrer synthetischen Darstellung durch Kolbe im Jahre 1859 in therapeutischem Gebrauch steht (52),
- der kolloidale Schwefel, den schon die alten Babylonier als Schälmittel benutzten (53).

Trotz der seit langem üblichen Verwendung ist aber letzten Endes immer noch nicht klar, welche Veränderungen die Epidermis bei lokaler Applikation dieser sogenannten "Keratolytika" erfährt, und welcher Wirkungsmechanismus diesem Schäl-effekt zugrunde liegt.

Erscheinungsjahr und Autor	untersuchte Substanz	Art der Unter- suchung
1862 Unna (83)	Salizylsäure	klin. Beobachtung
1866 Unna (84)	Resorzin Schwefel	klin. Beobachtung
1896 Hodara (41)	Salizylsäure	klin. Beobachtung
1925 Menschel (52)	Salizylsäure	klin. Beobachtung hist. Beobachtung
1956 Beck (2)	Salizylsäure	klin. Beobachtung Allergienachweis
1958 Hochleitner (40)	Resorzin	klin. Beobachtung Allergienachweis
1970 Weirich (87)	Salizylsäure	hist. Beobachtung Histoplanimetrie
1972 Mills Kligam (53)	Schwefel	klin. Beobachtung hist. Beobachtung

Tabelle I:

Veröffentlichungen anderer Autoren über die Wirkung von Resorzin, Salizylsäure und kolloidalem Schwefel auf die Epidermis.

Die Gründe hierfür liegen einerseits in der Schwierigkeit, die Wirkungsweise dieser "Keratolytika" an der Epidermis sichtbar zu machen, andererseits an den wenigen veröffentlichten Forschungsarbeiten, die sich mit diesen Mitteln und deren Wirkung befassen (Tabelle I).

Untersuchungen dieser Art, jedoch mit anderen Substanzen, sind aber nicht neu. Der Anstoß kam von Versuchen Hodaras (42) über die Wirkungsweise des Chrysarobins. Die Erkenntnisse beschränkten sich jedoch auf die Beschreibung des histologischen Bildes: es wurde auf die Zunahme der Epidermisdicke und das Auftreten einer Entzündung hingewiesen (31, 45).

Die Erfassung der proliferativen Aktivität der Epidermis beschränkte sich auf die Auszählung der mitotischen Zellen. Da aber die Mitosedauer der Epidermiszellen relativ kurz ist, konnte stets nur eine Fraktion teilungsbereiter Zellen ausgemacht werden. Diese Zellfraktion konnte zwar später durch die Verwendung von Kolchizin als Mitosehemmer (nach Dustin) erhöht werden (31, 78), doch der Umstand, daß der durch Kolchizin hervorgerufene Mitoseblock voll reversibel ist, machte die Ergebnisse allenfalls zu Annäherungswerten (18).

Erst die Entwicklung autoradiographischer Techniken (3, 63) und die Synthese des Tritium-markierten Thymidins ($^3\text{H-TdR}$) erlaubten eine exakte Auswertung und Analyse der Mitose-Aktivität (81).

So fand man einen erhöhten Markierungsindex bei lokaler Behandlung der Epidermis mit Vitamin-A-Säure (19, 20, 23, 56, 60), bei Hornschichtabritt (17, 21, 71), bei Hautverletzungen (29, 39), bei Psoriasis (22, 79), bei Röntgenbestrahlung (37) und erforschte die epidermale Regenerationszeit (16, 28, 84). Auf der anderen Seite arbeiteten Schaaf et al. (67 - 70) eine Methode aus, mit der sich die akanthogene Wirkung von Reizstoffen systematisch bestimmen und als Akanthose-

Faktor zahlenmäßig ausdrücken läßt: dabei wird die mit Hilfe einer Okularmikrometerschraube gemessene Dicke der behandelten Epidermis durch die Dicke der unbehandelten Epidermis dividiert. Der Quotient ergibt den Akanthose - Faktor, der bei indifferenten Stoffen gleich 1, bei akanthogenen Stoffen dagegen größer als 1 ist (5).

Diese Technik wurde zur Prüfung der Verträglichkeit von Salben und Saibengrundstoffen verwendet (12, 13, 35, 36, 38, 43, 46, 54, 61, 62, 64 - 66, 75, 76, 78, 87).

Eine neuere und exaktere Bestimmung der Epidermisdicke bzw. eines der Länge nach bestimmten Epidermisvolumens gelingt mit Hilfe der Projektions - Histoplanimetrie, welche Braun-Falco (10), Christophers (15, 17, 19, 20), Plewig (56, 58) und Weirich (87) anwandten.

In dieser Arbeit wird nun versucht, mit den technischen Hilfen der radioaktiven Markierung und der Projektions - Histoplanimetrie den Wirkungsmechanismus der Schälmittel und die dadurch erfolgten Veränderungen der Epidermis systematisch zu erfassen.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten ausgewachsene männliche Albinomeerschweinchen vom Stamm Pirbright, Lebendgewicht bei Versuchsbeginn zwischen 180g und 200g. Es kamen nur gesunde Tiere mit intakten Ohren und einwandfreiem Fell in Betracht. Sie wurden mit Altromin^R und Wasser ad libitum ernährt.

Die Haltung erfolgte in einem geräumigen 1x1,5 m großen Käfig auf Wiesenheu- und Sägemehlunterlage. Hier wurde jeweils eine Versuchsgruppe, bestehend aus 10 Tieren, untergebracht. Die Stalltemperatur betrug 22°C und wurde durch eine Klimaanlage konstant gehalten.

2.2. Verwendete Salben

- Vaselineum flavum nach DAB 7
- Unguentum Cordes^R. Arzneimittelspezialität der Ichthyologengesellschaft Hermann & Co Hamburg
- Resorzin in den Konzentrationen von 1% und 3%. Als Salbengrundlage diente Unguentum Cordes^R.
- Salizylsäure in den Konzentrationen von 1% und 3%. Als Salbengrundlage diente Vaselineum flavum.
- kolloidaler Schwefel in den Konzentrationen 1% und 3%. Als Salbengrundlage diente Unguentum Cordes^R.

2.3. Versuchsvorbereitungen

Die Tiere wurden drei bis vier Tage vor Versuchsbeginn geliefert. Zwei Tage vor Versuchsbeginn wurden die Nackenhaare der Tiere mit einer Schere gekürzt, um einen besseren Zugang zu

den Ohren zu haben. Außerdem wurde an der rechten Flanke eines jeden Tieres mit der elektrischen Haarschneidemaschine ein etwa 2 x 3 cm großes Areal rasiert.

2.4. Versuchsablauf

Die Applikation der Salben, die Tötung der Tiere und die Entnahme der Biopsien erfolgte stets zwischen 9⁰⁰ und 10³⁰ vormittags.

Eine Versuchsgruppe umfaßte 10 Tiere. Die Tiere wurden täglich an den Dorsalflächen beider Ohren und an der rasierten Flanke mit dem durch einen Gummifingerling geschützten Zeigefinger unter möglichst geringem Druck und für wenige Sekunden gesalbt. Dadurch sollte eine Reibeakanthose vermieden bzw. konstant niedrig gehalten werden (15). 24 Std. nach der 2., 4., 7., 11. und 14. Applikation, also am 3., 5., 8., 12. und 15. Tag wurden wahllos zwei Tiere abgesondert. Diesen beiden Tieren wurde unter Äthernarkose sowohl an der behandelten Flanke als auch an beiden Ohren intraepidermal je 0,1 ml 10 µCi ³H - TdR (spez. Aktivität 6,7Ci/mM, Amersham) in physiologischer Kochsalzlösung mit Hilfe einer Tuberkulinspritze und einer 18er-Kanüle injiziert. Fünfundvierzig Min. nach der Injektion wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet und die Biopsien entnommen.

Die Gewebestücke wurden etwa drei Tage in Boin'scher Lösung fixiert, dann in Paraffin eingebettet. Anschließend erfolgte eine routinemäßige histologische Aufarbeitung bei 5 µ Schnitt-dicke.

Um Kontrollwerte für die Salbengrundlagen Vaselinum flavum und Unguentum Cordes^R zu erhalten, wurden je zwei Tiere vierzehn Tage lang mit diesen Salbengrundlagen behandelt, am 15. Tag, fünfundvierzig Min. nach intraepidermaler ³H - TdR - Injektion wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet und die Biopsien entnommen.

Um einen Kontrollwert unbehandelter Tiere zu erhalten, wurden zwei Tiere vier Tage nach der Rasur getötet und die Biopsien entnommen. Fünfundvierzig Min. vor Tötung durch Nackenschlag wurde ebenfalls intraepidermal in alle behandelten Hautareale 0,1 ml 3H - TdR injiziert.

2.5. Dippingverfahren der Autoradiographie

Kodak - NTB - 2 - Emulsion wurde mit Aqua destillata etwa 2 : 1 verdünnt. Die Präparate wurden nach 20-tägiger Exposition bei -20°C 5 Min. lang in Kodak D 19 entwickelt, in Kodak Unifix für 10 Min. fixiert, leicht mit Hämatoxylin gefärbt und in Kaiser's Glyzeringelatine eingebettet.

2.6. Auswertung

Ohr und Flanke wurden getrennt ausgewertet.

2.6.1. Markierungsindex

Zur Bestimmung des Markierungsindex wurden alle Zellen, die sechs bis sieben Silberkörner über einem eventuell vorhandenen background hatten, ausgezählt, gleichgültig, ob sie basal oder suprabasal lagen, und auf die Zahl der Basalzellen bezogen. Ausgezählt wurde mit einem Mikroskop (Carl Zeiss, Oberkochen), dabei wurde ein 10-faches Okular und ein 40-faches Objektiv verwendet.

Pro Biopsie wurden an sechs Schnitten insgesamt 2500 Basalzellen ausgezählt, daraus der Markierungsindex errechnet (=Zahl der markierten Zellen pro 100 Basalzellen).

Schrägschnitte, inadäquat markierte Präparate sowie Talgdrüsen und Haarfollikel wurden nicht ausgewertet. Die erhaltenen Werte beider Tiere wurden gemittelt und die Standardabweichung bestimmt.

2.2.2. Histoplanimetrisch ermittelte Dicke der Epidermis

An einer Biopsie wurde eine Querschnitt mit der Zeichenplatte (Zeichenplanimeter mit Aufzeichnungsplatte in der Mikroskop-Optik Carl Zeiss, Jena), die dem Mikroskop aufgesetzt war, ausgewertet. Die Vergrößerung erfolgte mit 20-facher Objektiv und der Reglereinstellung an der Aufzeichnungsplatte der Zeichenplatte. Der Vergrößerungsfaktor wurde mit einem graduerten Objekttträger gemessen (Mikrometer Litz, Wetzlar, 2 mm geteilt in 200 Teile). Es wurde an gemessen, daß sich eine 416-fache lineare Vergrößerung ergab.

An jedem auszuwertenden Präparatschnitt wurde die Epidermis in einer Länge von etwa 2 mm angezeichnet, dazu wurden vier DIN-A 4 Blätter benötigt. Bei sechs auszuwertenden Schnitten wurde also pro Biopsie eine Gesamtepidermis - Länge von etwa 12 mm - auf 24 Blätter gezeichnet - histoplanimetrisch ausgewertet.

Die Auswertung der Epidermis erfolgte interfollikulär. Das Ende des angezeichneten Epidermisstücks wurde stets etwa eine Follikelbreite vom Haarfollikel entfernt angesetzt.

Jedes Epidermisstück, das auf ein Zeichenblatt gezeichnet war, wurde nun mit dem Planimeter (Fa. Ott, Repton) abgefahren und so die Fläche in cm^2 bestimmt. Außerdem wurde mit einem Rollmeßgerät (Kilometerzähler) die Länge der Epidermisoberfläche und die Länge der dermo-epidermalen Verbundzone in cm gemessen.

Als Epidermisoberfläche diente die Grenze zwischen Str. granulosum und Str. corneum. Aus der Division der Epidermisfläche durch die Epidermisoberflächenlänge ergab sich die Dicke der Epidermis in cm, die leicht anhand des Vergrößerungsfaktors in μ - Werte umgerechnet werden konnte. Aus den erhaltenen Werten wurde der Mittelwert gebildet, die Mittelwerte beider Werte wurden nochmals gemittelt und die Standardabweichung bestimmt.

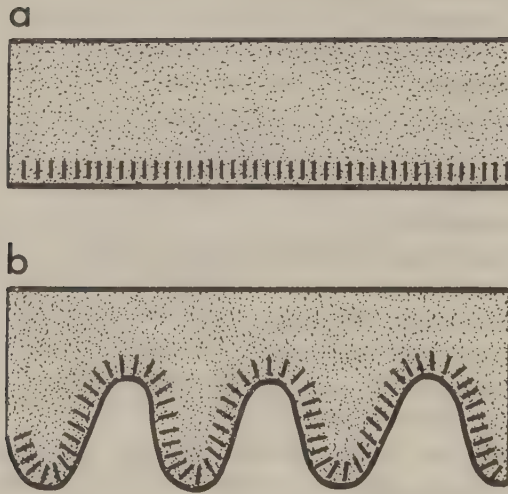


Abb. 1: Graphische Darstellung des Papillomatose-Index,
a = Länge der dermo-epidermalen Verbundzone ist gleich
der Länge der Epidermisoberfläche.
b = die Länge der dermo-epidermalen Verbundzone ist doppelt
so lang wie die Länge der Epidermisoberfläche. Der Papillomatose-
Index beträgt 0,5. Je mehr sich der Papillomatose-Index dem Null-
wert nähert, um so kräftiger ist das vorhandene Papiliarmuster.

2.6.3. Papillomatose-Index

Das Verhältnis der Epidermisoberflächenlänge zur Länge der dermo-epidermalen Verbundzone (= Länge der Basalzellschicht) wird als Papillomatose-Index bezeichnet.

Er stellt einen Indikator für eine eventuell vorhandene Papillomatose dar. Ist die Länge der Basalzellschicht gleich der Länge der Epidermisoberfläche, ist also der Index gleich 1, so ist keine Papillomatose vorhanden. Wächst aber die Länge der Basalzellschicht z.B. auf das Doppelte der Epidermisoberfläche an, dann beträgt der Index gleich 0,5. Je deutlicher also eine Papillomatose ausgebildet wird, um so mehr geht der Papillomatose-Index gegen Null (Abb. 1).

2.6.4. Histologische Beobachtung

Alle Präparate wurden histologisch untersucht und beschrieben. Außerdem wurden sowohl die Zellschichten des Str. granulosum als auch das Str. spinosum gezählt.

2.7. Untersuchung der Salizylsäure-Wirkung an der menschlichen Epidermis

An einem männlichen, 67-jährigen Probanden sollte zusätzlich die Wirkung von Salizylsäure auf die menschliche Epidermis untersucht werden. Getestet wurde die Salizylsäure in den Konzentrationen 3% und 10%. Ort der Applikation war ein 10 x 10 cm großes Hautareal am seitlichen Oberschenkel in Höhe des Femurkopfes. Am rechten Oberschenkel wurde die 3%, am linken die 10% Salizylsäure aufgetragen. Als Salbengrundlage diente Vaselineum flavum.

2.7.1. Versuchsablauf

Der Proband wurde zehn Tage lang vormittag (9 Uhr) und nachmittag (17 Uhr) mit beiden Salben an den dafür vorgesehenen markierten Hautbezirken behandelt.

Am 11. Tag vormittags wurden 45 Min. nach intraepidermaler Injektion von 0,1 ml 3H - TdR an beiden Hautarealen unter Lokalanästhesie (Scandicain^R) Biopsien entnommen. Eine zusätzliche Biopsie der unbehandelten Epidermis konnte leider nicht entnommen werden. Die Biopsien wurden drei Tage in Boin'scher Lösung fixiert, in Paraffin eingebettet, anschließend erfolgte eine routinemäßige histologische Aufarbeitung bei 5 μ Schnittdicke. Die Präparate wurden dann nach der oben angegebenen Methode entwickelt, fixiert und gefärbt.

2.7.2. Hornzellgewinnung

Am selben Vormittag wurden mit Hilfe der von Williamson und Kligman (63) beschriebenen, etwas modifizierten "detergent scrub method" Hornzellen gewonnen. Dabei wurde ein starkwandiger Glaszylinder mit 3,8 cm² Querschnittinnenfläche auf die zu untersuchende Hautstelle unter mäßigem Druck aufgesetzt. Nach Zugabe von 0,5 ml einer 0,05%-igen Phosphat-gepufferten Triton-X-100 Lösung wurde mit dem stumpf abgeplatteten Ende eines Teflonstabes 40 Sek. an der Hautoberfläche mit standardisiertem Druck gerührt. Die so entstandene Hornzellsuspension konnte mit einer Pasteur-Pipette aufgenommen werden. Zur Färbung der Hornzellen wurden etwa zwei Tropfen Methylenblau der Zellsuspension zugegeben. Nach kurzem Aufschütteln wurden einige Tropfen der gefärbten Suspension auf einen Objektträger gebracht und mit einem Deckgläschen abgedeckt. Nach 24 Std. Lufttrocknung konnten die Präparate ausgewertet werden.

Hornzellsuspension wurde von beiden behandelten Stellen gewonnen. Außerdem wurde am rechten und linken Oberschenkel getrennt je eine Kontroll-Hornzellsuspension von einer unbehandelten Stelle des jeweiligen Oberschenkels entnommen.

2.7.3. Auswertung

Markierungsindex

Zur Bestimmung des Markierungsindex wurden dieselben Kriterien wie bei den oben angegebenen Tierversuchen angewandt. Pro Biopsie wurden an sechs Schnitten je 500 Basalzellen abgezählt und aus den darin enthaltenen markierten Zellen der Markierungsindex gewonnen. Aus diesen sechs Werten wurde der Mittelwert und die Standardabweichung errechnet.

Zellmorphologie

Um die Hornzellen morphologisch auswerten und vergleichen zu können, wurde der Zellumriß, wie schon 1970 von Plewig (57) angegeben, in pentagonal, hexagonal oder unregelmäßig klassifiziert.

Bei der Beurteilung der Kernetrukturen parakeratotischer Hornzellen wurde unterschieden zwischen "gut erhaltenen Kernen", "Kernresten" und Kernschatten" (41).

Von jedem Präparat wurden wahllos 50 Zellen nach ihrer Morphologie beurteilt und den verschiedenen Klassen zugeteilt. Danach wurde die prozentuale Häufigkeit eines jeden Merkmals ermittelt.

Zellfläche

Von jeder Zellsuspension wurden stichprobenartig 50 Hornzellen mit Hilfe der Zeichenbrücke abgezeichnet.

Die Vergrößerung erfolgte mit einer 100-fachen Ölimersionslinse und der Reglereinstellung an der Einspiegelungsachse der Zeichenbrücke. Der Vergrößerungsmaßstab wurde mit einem graduierten Mikrometer geeicht. Er wurde so gewählt, daß sich eine 1600-fache lineare Vergrößerung ergab.

Mit dem Planimeter wurde die Fläche bestimmt, außerdem wurde der größte Durchmesser jeder Zelle gemessen. Die erhaltenen cm - bzw. cm^2 - Werte wurden in μ (μ^2) umgerechnet, dann der Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt.

Hornschichtstruktur

Mit Hilfe der "adhesive slide technique" (44) konnten die oberflächlichsten Hornzellschichten in ihrer natürlichen, topographischen Anordnung gewonnen und in der Aufsicht betrachtet werden. Dabei wurde ein Tropfen Zyanoakrylat (Loctite Limited, Dublin, Irland) auf einen Objektträger gegeben, der Objektträger wurde mit dem Klebemittel zu unterst auf die Epidermis gedrückt, unter mäßigem Druck 1 Min. belassen und dann vorsichtig abgerollt. Auf diese Weise blieben die oberflächlichsten Hornschichtlagen am Objektträger, und die Hornschichtstruktur konnte betrachtet werden.

Epidermisdicke

Zur Bestimmung der Epidermisdicke wurden dieselben Kriterien wie bei den oben angegebenen Tierversuchen angewandt.

Es wurden pro Biopsie sechs Schnitte ausgewertet, pro Schnitt wurden etwa 2 mm abgezeichnet. Die Zeichnungen erfolgten mit einer 416-fachen Vergrößerung. Sie wurden planimetriert und außerdem wurde mit dem Rollmeßgerät die Epidermisoberflächenlänge und die Länge der dermo-epidermalen Verbundzone gemessen. Aus diesen Werten wurde wie im Tierversuch das Verhältnis von Epidermisoberflächenlänge zu der Länge der dermo-epidermalen Verbundzone (=Papillomatose-Index) sowie die Dicke der Epidermis in μ errechnet, und die Standardabweichung bestimmt.

3. Ergebnisse

3.1. Unbehandelte Meerschweinchen

Ohr: histologischer Befund

Das Meerschweinchenohr ist an der dorsalen und ventralen Seite von einer 5 - 7 Zellagen hohen Epidermis bedeckt. Das Str. granulosum besteht aus 1 - 2 flachen Zellschichten und ist gut abgrenzbar. Die Hornschicht ging teilweise bei der histologischen Aufarbeitung verloren. Eine einschichtige, homogene Basalzellreihe mit aufrecht stehenden, längsovalen Basalzellen begrenzt die Epidermis gegen das Corium. Sowohl an der ventralen als auch an der dorsalen Seite des Ohrs läßt die Epidermis ein schwaches, bei kleiner Vergrößerung kaum sichtbares Papillarmuster erkennen.

Der Einbau des 3H-TdR erfolgt ausnahmslos in Zellen der basalen Zellschicht. Die markierten Zellen sind dabei anscheinend regellos verteilt (Abb. 2).

Der bandförmige Verlauf der Epidermis wird in regelmäßigen Abständen von Haarfollikeln unterbrochen. Beim Übergang der Epidermis in den Haarfollikel ist stets eine geringgradige Vermehrung von markierten Basalzellen zu beobachten. Die Follikel sind kurz und münden in spitzem Winkel in die Epidermis. Die Talgdrüsen reichen bis an das Niveau der Haarwurzelspitzen. Die Mitte des Ohrs bildet der schmale, hyaline Ohrknorpel, beiderseits daneben findet sich lockeres Bindegewebe mit Blutgefäßen und vereinzelt Fettinseln durchsetzt. Neben dem Ohrknorpel, zur dorsalen Seite hin, ist ein quergestreifter Muskel zu erkennen.

Dieser Muskel und die Tatsache, daß die ventrale Seite der Epidermis wesentlich mehr Haarfollikel aufzuweisen hat, ermöglicht die histologische Unterscheidung am Präparat in eine ventrale und dorsale Seite des Ohrs.

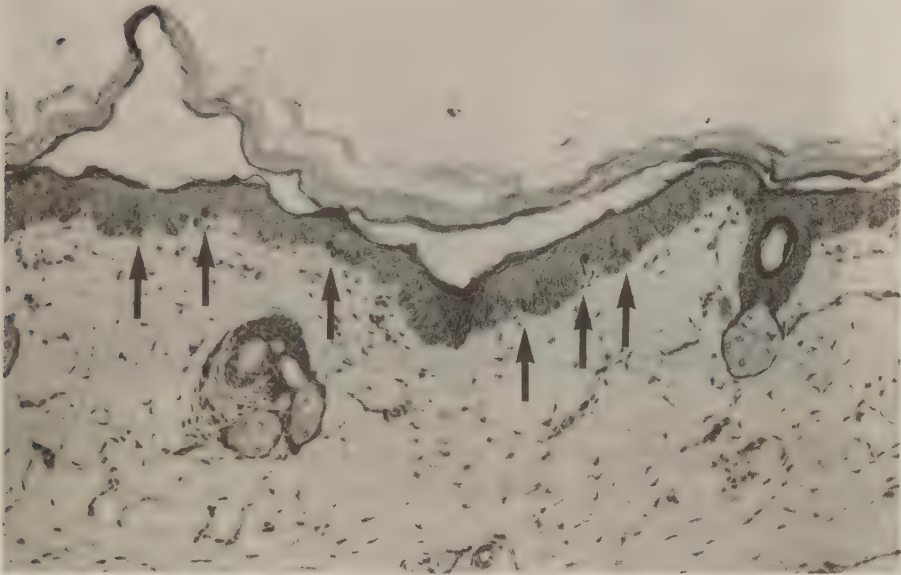


Abb. 2: Unbehandeltes Ohr; Albinomeerschweinchen männlich.
3H-TdR 45 Min; Vereinzelt markierte Zellen (↑) im
Epithelverband und in den Follikeln. Mäßige Papillomatose.
Hämatoxylin (x 190)

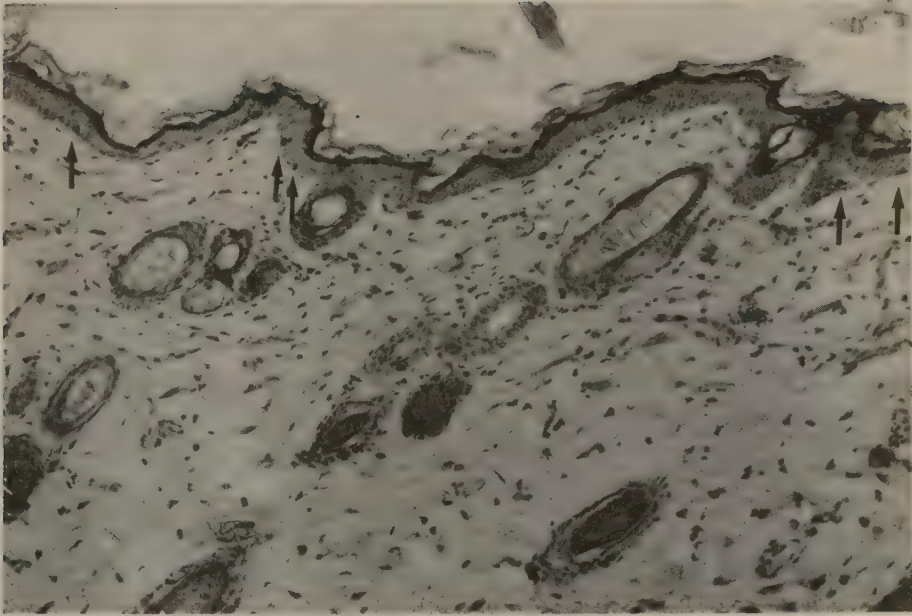


Abb. 3: Unbehandelte Flanke, Albinomeerschweinchen männlich
3H-TdR 45 Min. Vereinzelt markierte Zellen im Epithel-
verband und in den Follikeln, keine Papillomatose.
Hämatoxylin (x 190)

Flanke: histologischer Befund

Die unbehandelte Epidermis der Flanke besteht aus 2-3 übereinanderliegenden Zellagen des Str. spinosum und einem einschichtigen, deutlich abgrenzbaren Str. granulosum.

3H-TdR markierte Zellen sind nur im einschichtigen, gleichmäßig fortlaufenden Basalzellager zu finden.

Die Epidermis zeigt gegen das Korium einen völlig planem Verlauf ohne Anzeichen einer Papillomatose (Abb. 3). Jedoch ist hier in Bezug auf die histologische Schnittführung Vorsicht geboten. Die Haaranordnung der Meerschweinchenflanke zeigt dichtstehende, reihig angeordnete Vielhaargruppen. Diese Form der Haaranordnung kann bei geeigneter Schnittlage eine gewaltige Papillomatose vortäuschen (54). Eine schematische Darstellung der anatomischen Verhältnisse soll dies erläutern (Abb. 4).

Danach führen parallel zu den Haarbälgen geführte Schnitte, welche die Haarbälge am Eintrittsort in die Basalzellschicht nicht tangieren, zu gleichmäßigen, gut auswertbaren histologischen Präparaten, mit einer nicht papillomatösen, bandförmigen Epidermis. Mehr diagonal zu den Haarreihen geschnittene Präparate lassen zwischen den eine Papillomatose vortäuschenden Follikelanschnitten ebenfalls eine regulär verlaufende Epidermis erkennen. Bei der Auswertung aller Flankenpräparate wurde auf diese Besonderheit geachtet und es wurden nur interfollikuläre Epithelstücke ausgewertet.

Ort	Dicke (μ)	Papillomatose-Index	Markierungs-Index in %
Ohr	$45,9 \pm 1,1$	$0,997 \pm 0,005$	$8,6 \pm 0,5$
Flanke	$20,2 \pm 0,7$	$1,032 \pm 0,018$	$5,0 \pm 0,4$

Tabelle II: Unbehandelte Meerschweinchenhaut

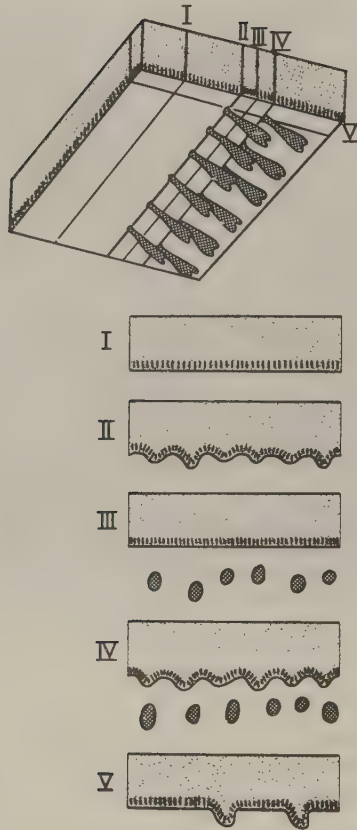


Abb. 4: Stilisierte graphische Darstellung der anatomischen Verhältnisse an der Meerschweinchenflanke in Bezug auf die histologische Schnittführung. Parallel zu den reihig angeordneten Haarbälgen geführte Schnitte, welche die Haarbälge am Eintrittsort berühren, täuschen eine Papillomatose vor (Schnitt II und IV). Verwertbar sind nur die Schnitte III und V, wobei an Schnitt V nur die interfollikulären Epidermisanteile ausgewertet werden dürfen.

3.2. Salbengrundlagen

3.2.1. Vaselinum flavum

Zwei Meerschweinchen wurden 14 Tage lang an Ohr und Flanke mit gelber Vaseline behandelt. Während dieser Zeit konnten klinisch keinerlei Reaktionen festgestellt werden.

Ohr: histologischer Befund

Die dorsale Epidermis des Ohrs scheint etwas verdickt. Das Str. spinosum besteht aus 7 - 9 Zellagen, das Str. granulosum ist zwei- bis dreischichtig. Die Zellen des Rete Malphigi erscheinen durch ein leichtes intrazelluläres Ödem etwas vergrößert. Neben einer mäßigen Akanthose fällt auch die Ausbildung einer Papillomatose auf. Die Basalzellschicht ist homogen und intakt. Die 3H-TdR markierten Zellen beschränken sich auf das Basalzellager und sind der Quantität nach mehr auf die Spitze der Retezapfen konzentriert. Der Markierungsindex beträgt 16,3% gegenüber 8,6% bei unbehandelten Ohren. Im oberen Korium ist eine mäßige Weitstellung der Gefäße erkennbar. Das subepidermale Bindegewebe und die ventrale Epidermis zeigen keinerlei Veränderungen und entsprechen der Beschreibung der unbehandelten Epidermis.

Flanke: histologischer Befund

Die Flankenepidermis ist leicht akanthotisch verdickt, das Str. spinosum ist auf 5 - 6 Zellagen angewachsen.

Das Str. granulosum besteht aus 2 - 3 flachen Zellreihen. Eine Papillomatosebildung ist nicht erkennbar, die Epidermis ist bandförmig. Die Zellen des Str. spinosum sind leicht ödematös gequollen. Die Zahl der ³H-TdR markierten Zellen beträgt 10,8% gegenüber 5% an der unbehandelten Flanke. Sie befinden sich alle im Basalzellverband, der einen regelmäßigen, einschichtigen Aufbau aufweist. In der Dermis sind keinerlei Veränderungen feststellbar.

Urt	Dicke (μ)	Papillomatose-Index	Markierungs-Index in %
Ohr	75,8 $\pm$ 4,8	0,935 $\pm$ 0,008	16,3 $\pm$ 1,16
Flanke	42,6 $\pm$ 0,6	1,046 $\pm$ 0	10,8 $\pm$ 0,6

Tabelle III: Einfluß von Vaselinum flavum auf Epidermisdicke, Papillomatose-Index und Markierungsindex nach 14-tägiger Applikation.

3.2.2. Unguentum Cordes^R

Hier wurden ebenfalls 2 Meerschweinchen 14 Tage lang an der dorsalen Seite des Ohrs und an der rasierten Flanke mit Unguentum Cordes^R gesalbt. Klinisch ergaben sich während der Behandlung keinerlei Anzeichen einer Reaktion.

Ohr: histologischer Befund

Histologisch zeigt sich am Ohr eine geringfügig akanthotisch verdickte Epidermis mit einem 6 - 8 Zelllagen hohen Str. spinosum und einem 1 - 2-schichtigen Str. granulosum. Die markierten Zellen

befinden sich ausnahmslos im basalen Zellverband. An der dermo-epidermalen Verbindungzone ist ein leichtes Papillarmuster zu erkennen. In der Dermis herrschen physiologische Verhältnisse ohne Anzeichen einer Veränderung.

Flanke: histologischer Befund

Die Epidermis der Flanke ist ebenfalls nur unwesentlich akanthotisch verdickt. Das Str. spinosum besteht aus 3 - 4 Zellagen, das Str. granulosum ist 1 - 2-schichtig. Der einschichtige Basalzellverband zeigt einen regelmäßigen, intakten Verlauf ohne Anzeichen einer Papillomatose. Die markierten Zellen befinden sich ausnahmslos in dieser Zellschicht. Anzeichen einer Entzündung fehlen.

Ort	Dicke (μ)	Papillomatose-Index	Markierungs-Index in %
Ohr	$58,4 \pm 4,3$	$0,938 \pm 0,03$	$15,3 \pm 0,46$
Flanke	$32,3 \pm 2,8$	$1,064 \pm 0,01$	$8,0 \pm 0,67$

Tabelle IV: Einfluß von Unguentum Cordes^R auf Epidermisdicke, Papillomatose-Index und Markierungsindex nach 14-tägiger Applikation.

3.3. Mit Resorzin behandelte Meerschweinchenepidermis

3.3.1. 1% Resorzin

Ohr: klinischer und histologischer Befund

Während der 14 Tage andauernden, täglich vorgenommenen Behandlung konnte am dritten Tag eine leichte Rötung der Ohren festgestellt werden. Sie blieb schwach, war aber bis zum 15. Tag sichtbar. Ansonsten waren klinisch keine Veränderungen zu erkennen.

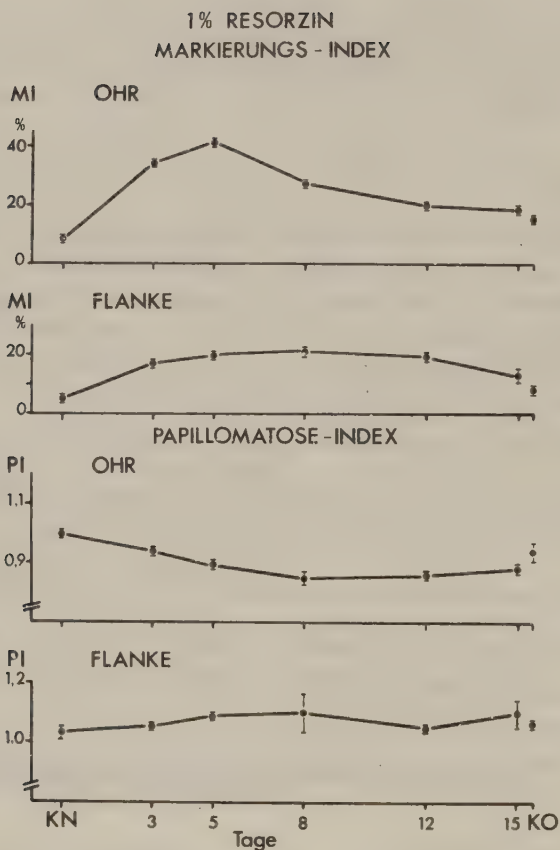


Abb. 5a: 1% Resorzin. Verlauf der Epidermisveränderungen bei lokaler Behandlung von Meerschweinchen an Flanke und Ohr, aufgezeigt am Markierungs-Index und Papillomatose-Index.

KN = Kontrollwert unbehandelter Meerschweinchen

KO = Kontrollwert von Meerschweinchen, 14 Tage lang mit der Salbengrundlage Unguentum Cordes^R behandelt

MI = Markierungsindex

PI = Papillomatose-Index

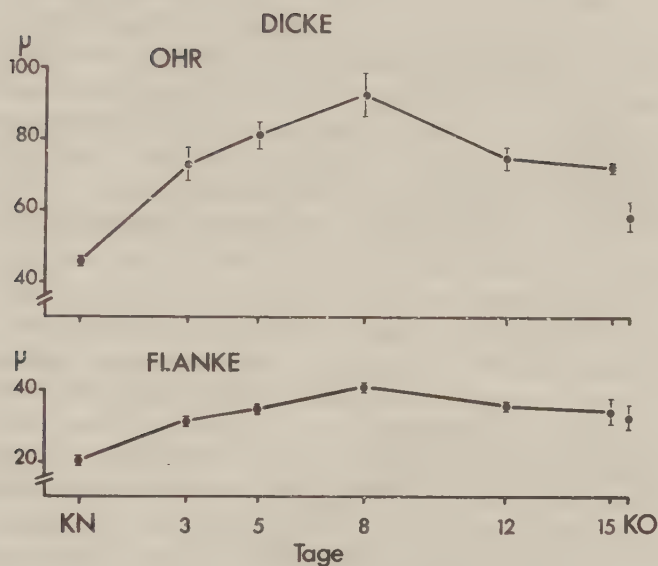


Abb. 5b: 1% Resorzin. Verlauf der Epidermisveränderungen bei lokaler Behandlung von Meerschweinchen an Flanke und Ohr, aufgezeigt an der Epidermisdicke.

KN = Kontrollwert unbehandelter Meerschweinchen

KO = Kontrollwert von Meerschweinchen, 14 Tage lang mit der Salbengrundlage Unguentum Cordes^R behandelt

Im histologischen Bild ist die Epidermis akanthotisch veroreitert. Sie erreicht ihre größte Dicke am 8. Tag mit 93μ ($\pm 6,15$). Das Str. spinosum ist dabei auf 10 - 12 Zellagen angewachsen, das Str. granulosum besteht aus 3 - 5 Zellschichten. Die einzelnen Zellen der Epidermis sind aufgrund eines mäßigen intrazellulären Ödems etwas vergrößert. Auffällig ist, daß die Hypergranulose in die Follikel-Infundibula übergeht.

Die Zahl der markierten Zellen erhöht sich stark, erreicht am 5. Tag mit 40,9% ($\pm 1,44$) den größten Wert und fällt darauf konstant ab auf 18,2% ($\pm 1,32$) am 15. Tag. Die markierten Zellen liegen größtenteils im basalen Zellverband, jedoch sind vereinzelt auch suprabasal markierte Zellen zu finden. An der Epidermisoberfläche fällt eine mäßige Orthohyperkeratose auf. Außerdem wird eine deutliche Papillomatose ausgebildet, die am 8. Tag mit einem Papillomatose-Index von 0,852 ($\pm 0,024$) ihre größte Ausprägung erfährt und sich darauf wieder langsam zurückbildet. Im oberen Korium sind die Gefäße mäßig weitgestellt (Abb. 5a und Abb. 5b).

Flanke: klinischer und histologischer Befund

Während der 14-tägigen Behandlung der rasierten Flanke mit 1% Resorzin waren keine Zeichen einer Reaktion der Epidermis zu erkennen.

Histologisch ist an der Flankenepidermis die langsame Ausbildung einer mäßigen Akanthose zu beobachten. Des weiteren findet sich eine leichte Orthohyperkeratose, jedoch keine Papillomatose. Die größte Dicke der Epidermis wird am 8. Tag gemessen: sie beträgt $40,9 \mu$ ($\pm 1,17$).

Das Str. granulosum erreicht eine Dicke von 3 - 4 Zellagen. Die Zellen des Str. spinosum sind leicht gequollen aufgrund eines intrazellulären Ödems.

Markierte Zellen sind gelegentlich auch suprabasal zu finden. Die Zahl der markierten Zellen nimmt im Lauf der Behandlung zu und erreicht den größten Wert am 8. Tag mit 21,1% ($\pm 1,56$). Danach fällt der Markierungsindex wieder langsam ab. In der Dermis sind keine histologischen Veränderungen zu erkennen. In Abbildung 5 kann man die Epidermisveränderungen während der Behandlung betrachten.

3.3.2. 3% Resorzin

Ohr: klinischer und histologischer Befund

Bereits am zweiten Behandlungstag war am Ohr der Meerschweinchen eine leichte Rötung zu erkennen, die im Verlauf der Behandlung stärker wurde und bis zum 15. Tag deutlich sichtbar blieb.

Die Epidermis der behandelten dorsalen Seite des Ohrs zeigt histologisch die Entwicklung einer deutlichen Akanthose und Hypergranulose. Am 5. Tag erreicht die Epidermis die größte Dicke: $123,3 \mu$ ($\pm 7,1$). Sie nimmt danach wieder ab und mißt am 15. Behandlungstag noch $78,5 \mu$ ($\pm 1,7$).

Basal ist die Entwicklung eines deutlichen Papillarmusters zu erkennen, das seine größte Ausprägung am achten Tag zeigt mit einem Papillomatose-Index von $3,720$ ($\pm 0,015$), dann aber relativ schnell wieder zurückgebildet wird.

Die Basalregion ist intakt. Die markierten Zellen befinden sich hauptsächlich in der Basalreihe, nur vereinzelt sind auch suprabasal markierte Zellen zu finden. Die Zahl der markierten Zellen erhöht sich zu Beginn der Behandlung stark, der Markierungsindex erreicht den höchsten Wert am fünften Tag mit 54,96% ($\pm 0,39$). Am 15. Behandlungstag liegt der Markierungsindex bei 16,41% ($\pm 0,99$).

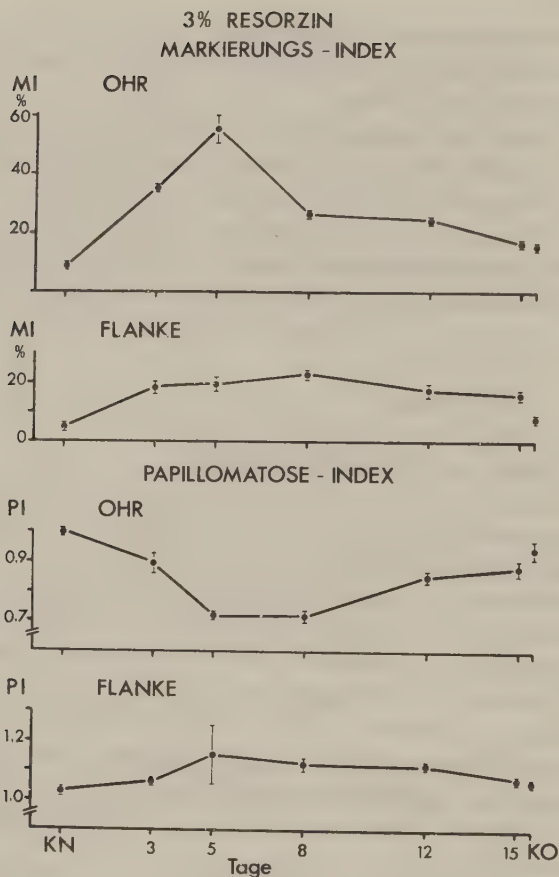


Abb. 6a: 3% Resorzin. Verlauf der Epidermisveränderungen bei lokaler Behandlung von Meerschweinchen an Flanke und Ohr, aufgezeigt an Markierungs-Index und Papillomatose-Index.

KN = Kontrollwert unbehandelter Meerschweinchen

KO = Kontrollwert von Meerschweinchen, 14 Tage lang mit der Salbengrundlage Unguentum Cordes^R behandelt

MI = Markierungsindex

PI = Papillomatose-Index

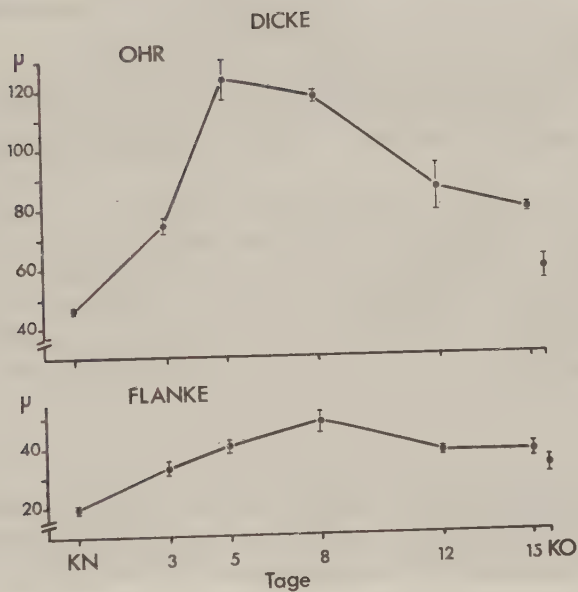


Abb. 6b: 3% Resorzin. Verlauf der Epidermisveränderung bei lokaler Behandlung von Meerschweinchen an Flanke und Ohr, aufgezeigt an der Epidermisdicke.

KN = Kontrollwert unbehandelter Meerschweinchen

KO = Kontrollwert von Meerschweinchen, 14 Tage lang mit der Salbengrundlage Unguentum Cordes^R behandelt

Die Zellen des Str. granulosum und des Str. spinosum sind durch ein intrazelluläres Ödem deutlich verdickt. Die Keratohyalin granula sind grobschollig und vermehrt. An der Hornschicht ist eine deutliche Orthohyperkeratose vorhanden mit vereinzelt parakeratotischen Hornzelleinschlüssen. Auch hier fällt am histologischen Bild auf, daß die Hypergranulose in die Follikel-Infundibula übergeht.

Im oberen Korium ist ein leichtes Ödem vorhanden, die Gefäße sind - vor allem in den Papillenspitzen - weitgestellt. Die unbehandelte ventrale Seite des Ohrs ist ebenfalls leicht akanthotisch verdickt. Das Str. spinosum besteht aus 7 - 9 Zellagen und zeigt eine leichte, aus 2-3 Schichten bestehende Granulose. Außerdem ist ein deutliches Papillarmuster vorhanden, der Markierungsindex ist leicht erhöht.

Flanke: klinischer und histologischer Befund

Ab dem sechsten Behandlungstag wird an der Flanke eine leichte Rötung sichtbar. Sie hält bis zum 15. Tag der Behandlung an, erreicht aber nicht die Intensität wie an den Ohren.

Sieht man die histologischen Präparate an, so erkennt man einen langsamen, konstanten Anstieg der Epidermisdicke. Sie erreicht am achten Tag $48,07 \mu$ ($\pm 3,36$) und sinkt dann langsam wieder ab. Weiter sind die Entwicklung einer Orthohyperkeratose und Hypergranulose mit 3 - 4 Zellschichten zu erkennen. Es fehlt dagegen die Ausbildung eines Papillarmusters. Die Zellen der Epidermis sind leicht ödematös gequollen.

Die markierten Zellen befinden sich durchwegs im basalen Zellverband, ihre Zahl steigt im Verlauf der Behandlung langsam an, erreicht am 8. Tag $22,8\%$ ($\pm 1,45$) um dann langsam wieder abzufallen (Abb. 7).

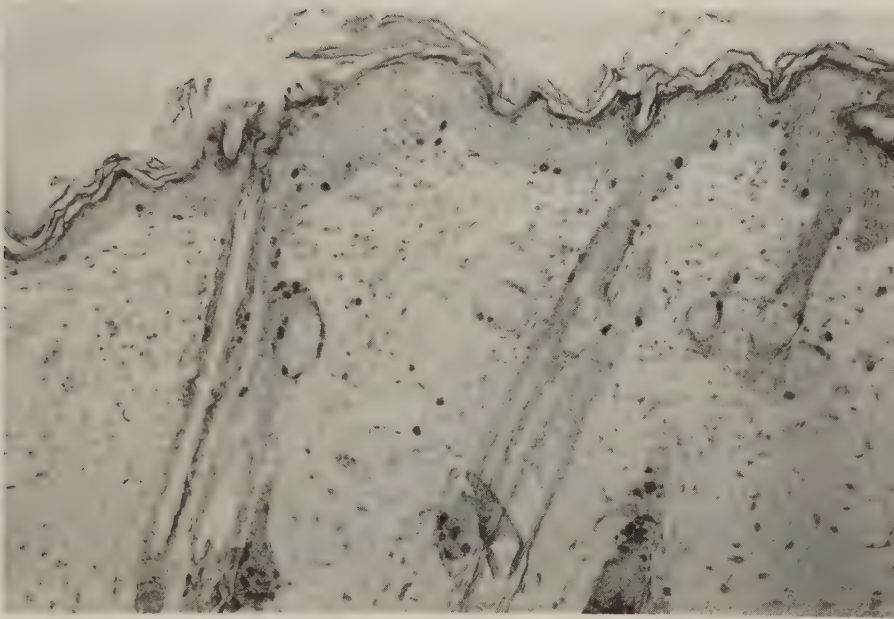


Abb. 7: 3% Resorzin. Flanke, Albinomeerschweinchen männlich, nach 7 Tagen (Biopsie am 8. Tag) ^3H -TdR 45 Min. Deutliche Acanthose, erhöhte Anzahl markierter Zellen im basalen Zellverband, keine Papillomatose. Hämatoxylin (x190)

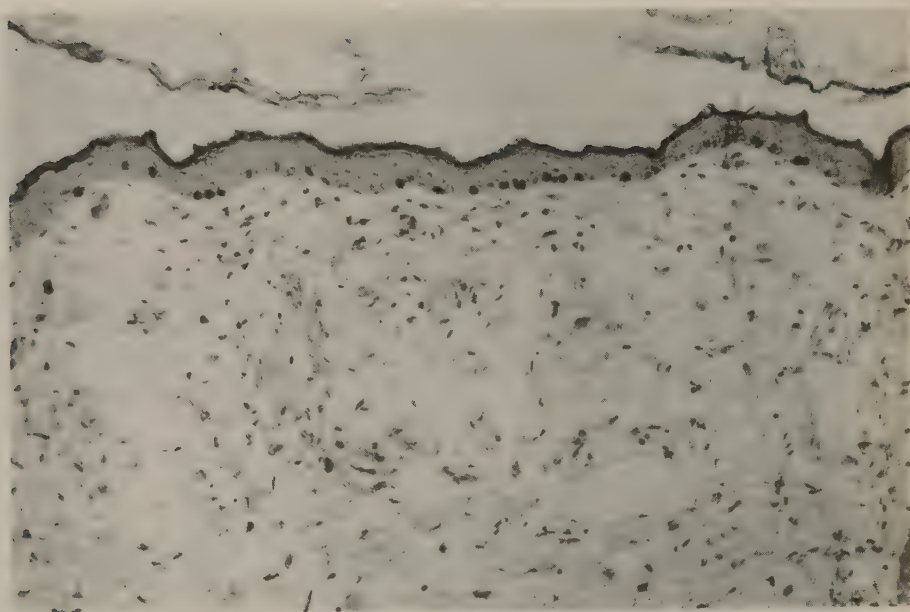


Abb. 8: 1% kolloidaler Schwefel, Flanke, Albinomeerschweinchen
männlich, nach 2 Tagen (Biopsie am 3. Tag) 3H-TdR 45 Min.
Geringe Acanthose, deutliche Erhöhung des Markierungsindex,
keine Papillomatose.
Hämatoxylin (x 190)

Auffällig ist eine Anhäufung von markierten Zellen in den Haar-follikel-Infundibula, die jedoch nicht in die Auswertung mit einbezogen wurden.

In der Dermis sind die Gefäße weitgestellt, ansonsten sind keinerlei Veränderungen zu erkennen.

Der genaue Verlauf der Epidermisveränderungen ist in den Abbildungen 6a und 6b zu sehen.

3.4. Mit kolloidalem Schwefel behandelte Meerschweinchenepidermis

3.4.1. 1% kolloidaler Schwefel

Ohr: klinischer und histologischer Befund

Bereits am zweiten Behandlungstag tritt an den Ohren eine mäßige Rötung auf. Sie nimmt während der Behandlung stark zu. Nach fünf Tagen beginnt die Epidermis zu schuppen. Außerdem zeigen die Tiere etwa ab dem 10. Tag Schmerzreaktionen bei Applikation der Salben.

Bei histologischer Betrachtung erkennt man eine starke und sich rasch entwickelnde Akanthose. Am 12. Behandlungstag erreicht die Epidermis eine Dicke von $132,3 \mu$ (± 13). Die behandelte Seite ist am Schnittpräparat schon makroskopisch von der unbehandelten ventralen Epidermis zu unterscheiden.

Die Zahl der markierten Zellen erreicht bereits am zweiten Tag den höchsten Wert mit 69,5% ($\pm 4,36$) und sinkt dann fast linear auf einen Wert von 23,9% ($\pm 0,55$) am 15. Tag ab. Neben der Akanthose findet man eine ausgeprägte, anfangs schlanke, später plumper werdende Papillenbildung, eine mächtige Hypergranulose mit einem 5 - 7-schichtigen Str. granulosum und vermehrten, grobschollig vergrößerten Keratohyalingranula. An der Oberfläche der Epidermis entwickelt sich eine starke Orthohyperkeratose mit gelegentlich parakeratotisch verhornten Zelleinschlüssen. Die Zellen des Str. spinosum und des Str. granulosum sind durch ein intrazelluläres Ödem stark gequollen.

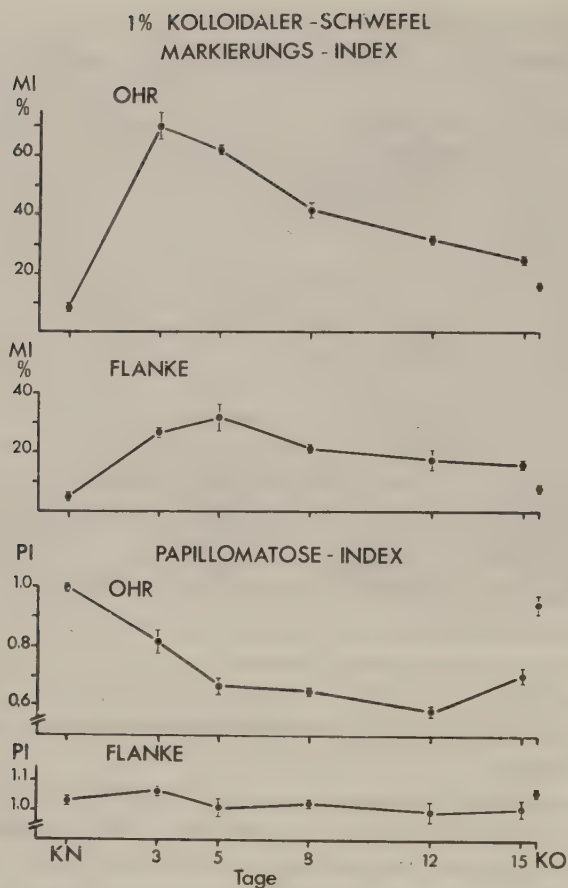


Abb 9a: 1% kolloidaler Schwefel. Verlauf der Epidermisveränderungen bei lokaler Behandlung von Meerschweinchen an Flanke und Ohr, aufgezeigt an Markierungs-Index und Papillomatose-Index
 KN = Kontrollwert unbehandelter Meerschweinchen
 KO = Kontrollwert von Meerschweinchen, 14 Tage lang mit der Salgengrundlage Unguentum Cordes^R behandelt
 MI = Markierungsindex
 PI = Papillomatoseindex

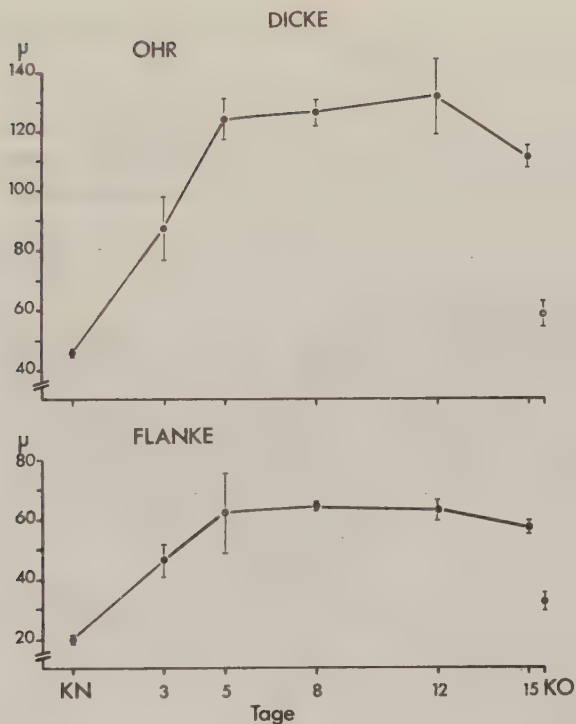


Abb. 9b: 1% kolloidaler Schwefel. Verlauf der Epidermisveränderungen bei lokaler Behandlung von Meerschweinchen an Flanke und Ohr, aufgezeigt an der Epidermisdicke
 KN = Kontrollwert unbehandelter Meerschweinchen
 KO = Kontrollwert von Meerschweinchen, 14 Tage lang mit der Salbengrundlage Unguentum Cordes^R behandelt

Die Basalregion bleibt während der ganzen Zeit der Behandlung intakt und gut abgrenzbar.

Inspiziert man die Dermis, so ist am vierten Tag im oberen Korium ein mäßiges Ödem zu erkennen. Es treten vermehrt Fibroblasten auf und die Gefäße sind etwas weitgestellt.

Am achten Tag kommt es zu einer deutlichen Weitstellung der Gefäße im gesamten Korium, insbesondere an den Papillenspitzen, und zu einer weiteren Vermehrung der Fibroblasten. An den Gefäßen sind vereinzelt markierte Endothelzellen zu erkennen.

Flanke: klinischer und histologischer Befund

Hier tritt nach etwa vier Tagen eine leichte Rötung auf, die im weiteren Verlauf etwas zunimmt. Am 11. Behandlungstag beginnt die Epidermis der Flanke stark zu schuppen. Zur selben Zeit zeigen die Meerschweinchen Schmerzreaktionen bei Salbenapplikation.

Vergleicht man die histologischen Schnitte, erkennt man eine rasch und stark sich entwickelnde Akanthose. Sie erreicht am achten Tag eine maximale Durchschnittsdicke von $64,13 \mu$ ($\pm 0,81$) und bleibt auf diesem Niveau fast bis zum 15. Tag. Außerdem kommt es zur Ausbildung einer Orthohyperkeratose, einer Hypergranulose mit einem 4 - 6-schichtigen Str. granulosum. Dagegen fehlt jedes Anzeichen einer Papillomatose (Abb. 8).

Die Zahl der markierten Zellen steigt an, sie erreicht am fünften Tag einen Wert von 31,32% ($\pm 4,57$) und sinkt dann auf einen Wert von 15,6% ($\pm 0,42$) am 15. Tag ab. Die Zellen der Epidermis sind durch ein intrazelluläres Ödem vergrößert. Die Basalregion ist normal strukturiert und homogen.

In der Dermis findet man vermehrt Fibroblasten und die Gefäße sind weitgestellt.

Der genaue Verlauf der Epidermisveränderungen ist in den Abbildungen 9a und 9b zu sehen.

3.4.2. 3% Schwefel

Ohr: klinischer und histologischer Befund

Schon nach einmaliger Behandlung kommt es an den Ohren zu einer leichten Rötung, die sich rasch intensiviert. Gegen Ende der Behandlung klingt sie etwas ab.

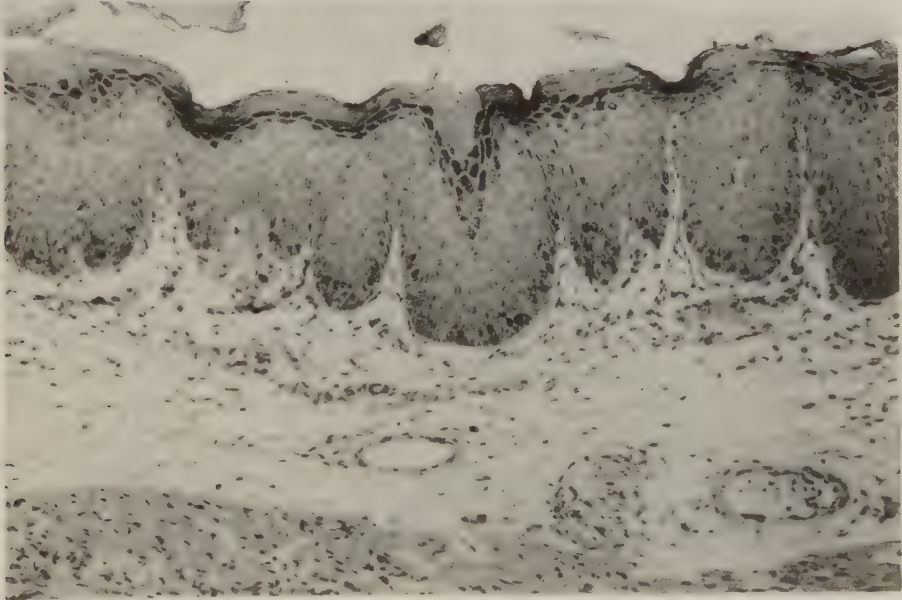


Abb. 10: 3% kolloidaler Schwefel, Ohr, dorsale Seite, Albino-meerschweinchen männlich nach 7 Tagen (Biopsie am 8. Tag) 45 Min. 3H-TdR. Mächtige Akanthose, Granulose und Orthohyperkeratose mit vereinzelt parakeratotischen Hornschollen. Erhöhter Markierungsindex, tief ausgezogene, plumpe Papillen. In der Dermis fast keine Entzündung. Hämatoxylin (x 190) .

Nach sieben Behandlungstagen ist an allen Tieren eine starke Schuppenbildung an den Ohren zu beobachten, die sich dann etwas vermindert, ohne jedoch ganz zu verschwinden. Wie bei der Behandlung mit 1% Schwefel zeigen die Tiere auch hier Schmerzreaktionen bei Applikation der Salben. Bei histologischer Betrachtung erkennt man eine überschießende Entwicklung von Akanthose, Papillomatose und Hypergranulose (Abb. 10). Am achten Behandlungstag weist die Epidermis eine Durchschnittsdicke von $159,1 \mu (\pm 7,5)$ auf. Sie sinkt auf einen Wert von $129,6 \mu (\pm 8,4)$ am 15. Tag. Das Str. spinosum erreicht eine Schichtdicke von 15 - 20 Zellagen. Das Str. granulosum ist dabei 6-8-schichtig. Bereits am dritten Tag ist eine Orthohyperkeratose vorhanden. Die Zahl der markierten Zellen steigt mächtig an, der Markierungsindex liegt am dritten Tag bei 78,75% ($\pm 5,74$) und sinkt dann annähernd linear ab bis zu einem Wert von 31,8% ($\pm 2,47$) am 15. Tag. Die Markierung ist sehr dicht, sie ist basal und teilweise auch suprabasal anzutreffen. Schon zu Beginn der Behandlung ist das Korium ödematös durchtränkt und die Fibroblasten sind vermehrt. Die Gefäße sind weitgestellt, besonders in den Papillenspitzen. An den Gefäßwänden fallen vereinzelt markierte Endothelzellen auf. Am achten Tag ist eine mächtige, plumpe Papillomatose zu erkennen. Die Basalregion ist gut abgegrenzt und intakt. Die Zellen des Str. spinosum und des Str. granulosum sind durch ein intrazelluläres und teilweise intranukleäres Ödem stark vergrößert. Im Str. granulosum sind teilweise vakuolige Degenerationen zu erkennen. An der Epidermisoberfläche kommt es zu einer außerordentlich starken Ortho- und Parahyperkeratose.

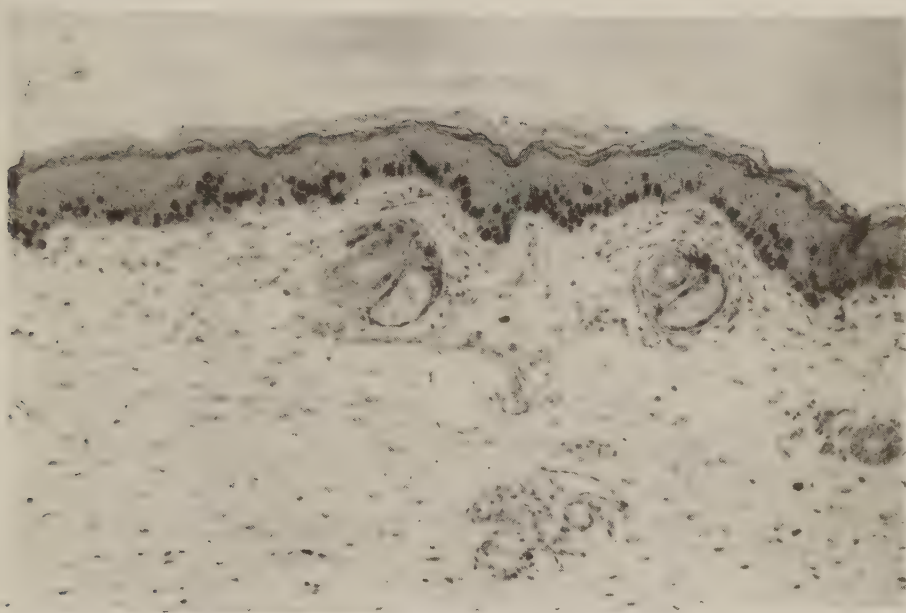


Abb. 11: 3% kolloidaler Schwefel, Flanke, Albinomeerschweinchen männlich, nach 2 Tagen (Biopsie am 3. Tag) 3H-TdR 45 Min. Deutliche Akanthose, stark erhöhter Markierungsindex, keine Papillomatose. Hämatoxylin (x 190)

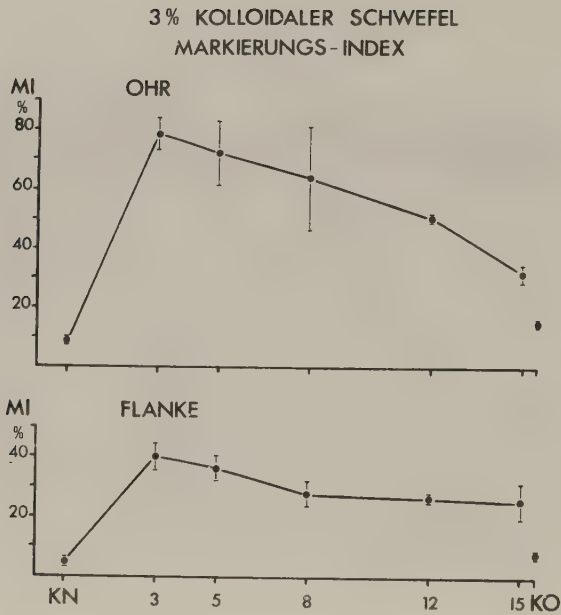


Abb. 12a: 3% kolloidaler Schwefel. Verlauf der Epidermisveränderungen bei lokaler Behandlung von Meerschweinchen an Flanke und Ohr, aufgezeigt am Markierungs-Index

KN = Kontrollwert unbehandelter Meerschweinchen

KO = Kontrollwert von Meerschweinchen, 14 Tage lang mit der Salbengrundlage Unguentum Cordes^R behandelt

MI = Markierungs-Index

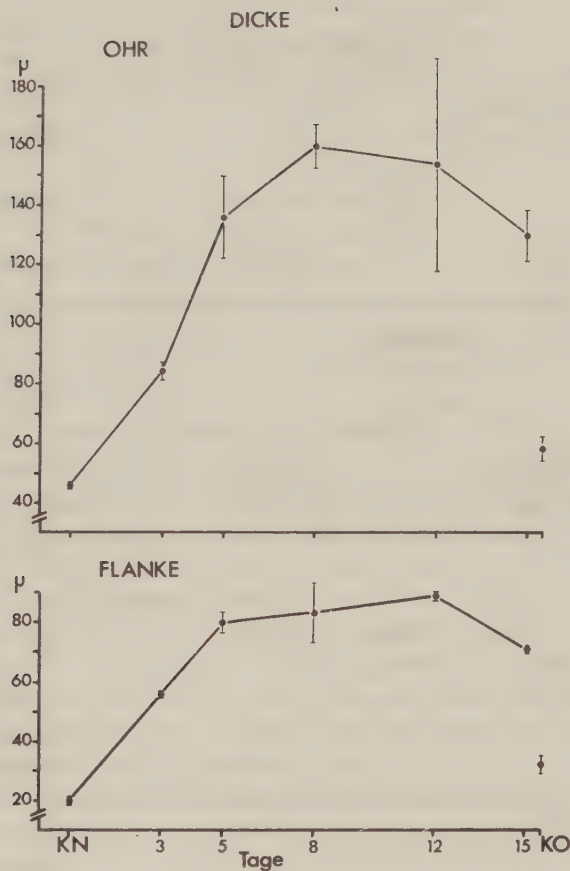


Abb. 12b: 3% kolloidaler Schwefel. Verlauf der Epidermisveränderungen bei lokaler Behandlung von Meerschweinchen an Flanke und Ohr, aufgezeigt an der Epidermisdicke

KN = Kontrollwert unbehandelter Meerschweinchen

KO = Kontrollwert von Meerschweinchen, 14 Tage lang mit der Salbengrundlage Unguentum Cordes^R behandelt

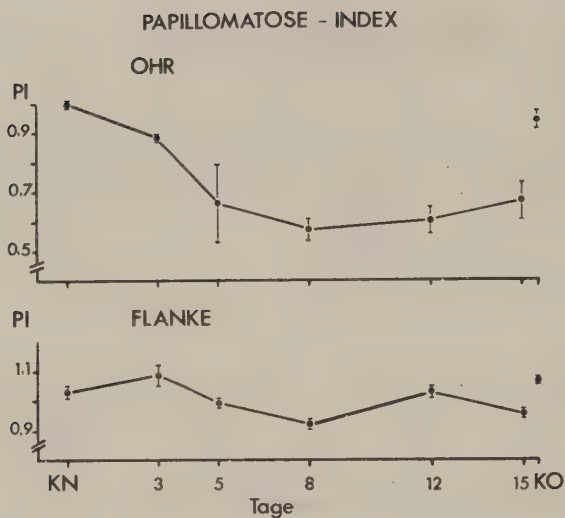


Abb. 12c: 3% kolloidaler Schwefel. Verlauf der Epidermisveränderungen bei lokaler Behandlung von Meerschweinchen an Flanke und Ohr, aufgezeigt am Papillomatose-Index

KN = Kontrollwert unbehandelter Meerschweinchen

KO = Kontrollwert von Meerschweinchen, 14 Tage lang mit der Salbengrundlage Unguentum Cordes^R behandelt

PI = Papillomatose-Index

Im gesamten Koriumbereich sind die Gefäße weitgestellt, außerdem ist eine Endothelschwellung festzustellen. Die Muskulatur ist gequollen und wird von Fibroblasten durchsetzt. Die unbehandelte ventrale Seite des Ohrs ist nur geringfügig akanthotisch verdickt, ansonsten gleicht sie dem Bild der unbehandelten Epidermis.

Flanke: klinischer und histologischer Befund

Am vierten Behandlungstag kommt es an der Flanke zu einer starken Rötung. Einige Tiere zeigen leichte Schuppenbildung. Am siebten Tag tritt die Schuppung der Flankenhaut bei allen Tieren auf, im Gegensatz zum Ohr steigert sie sich aber zum Ende der Behandlung hin.

Histologisch erkennt man während der Behandlung eine sich stark entwickelnde Akanthose und Hypergranulose mit Orthohyperkeratose und vereinzelt parakeratotischen Hornzellagen. Die Zahl der markierten Zellen steigt am dritten Tag auf 40% ($\pm$ 5,74). Am 15. Behandlungstag sind noch 25,4% ($\pm$ 6,1) der Basalzellen markiert. Die größte Epidermisdicke wird am 12. Tag mit 88,94 μ ($\pm$ 0,14) erreicht. Das Str. spinosum ist dabei 6 - 8 Zellagen hoch und das Str. granulosum 4 - 6-schichtig. Die Epidermiszellen erscheinen durch ein starkes intrazelluläres Ödem verdickt. Die Basalregion ist gut abgegrenzt. Die Ausbildung einer Papillomatose ist nicht zu erkennen (Abb. 11).

Dermal kommt es zu einer Häufung von Fibroblasten, zur Weitstellung der Gefäße und zu Endothelschwellungen. Das Korium ist serös durchtränkt.

Der genaue Verlauf der Epidermisveränderungen an Ohr und Flanke ist in den Kurven der Abbildungen 12a - c zu sehen.

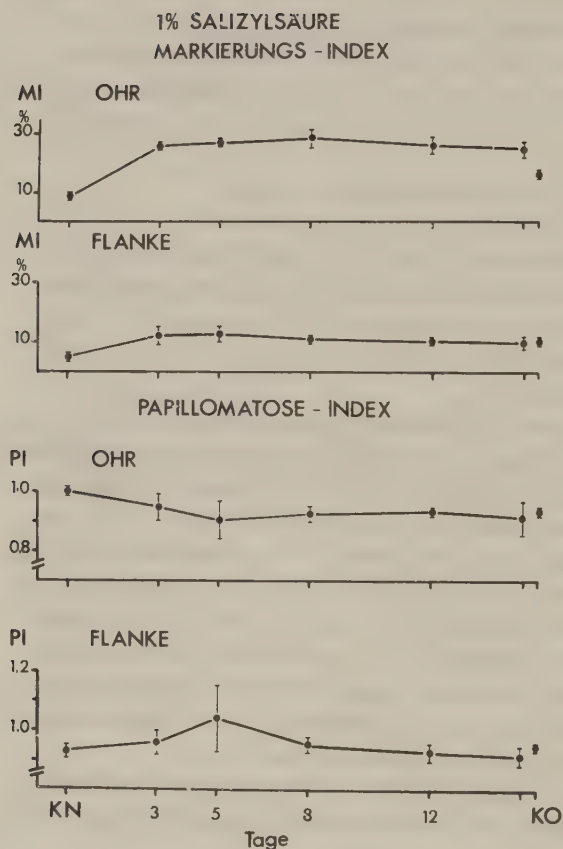


Abb. 13a: 1% Salizylsäure. Verlauf der Epidermisveränderungen bei lokaler Behandlung von Meerschweinchen an Flanke und Ohr, aufgezeigt an Markierungs-Index und Papillomatose-Index

KN = Kontrollwert unbehandelter Meerschweinchen

KO = Kontrollwert von Meerschweinchen, 14 Tage lang mit der Salbengrundlage Vaselinum flavum behandelt

MI = Markierungs-Index

PI = Papillomatose-Index

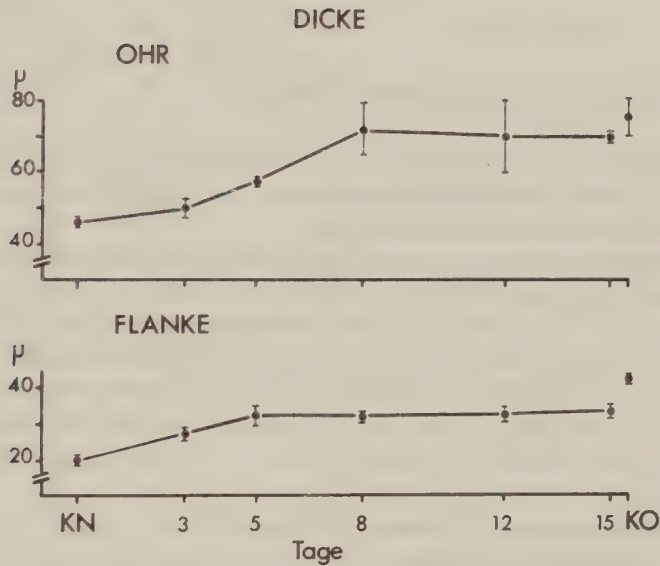


Abb 13b: 1% Salizyleäure. Verlauf der Epidermisveränderungen bei lokaler Behandlung von Meerschweinchen an Flanke und Ohr, aufgezeigt an der Epidermiedicke.

KN = Kontrollwert unbehandelter Meerschweinchen

KO = Kontrollwert von Meerschweinchen, 14 Tage lang mit der Salbengrundlage Vaselinum flavum behandelt

3.5. Mit Salizylsäure behandelte Meerschweinchenepidermis

3.5.1. 1% Salizylsäure

Ohr: klinischer und histologischer Befund

Die Meerschweinchen reagieren auf die Applikation der 1% Salizylsäure mit einer leichten Rötung der Ohren, die während der gesamten Behandlungszeit schwach zu sehen ist.

Histologisch kommt es während der Behandlung zur Ausbildung einer schwachen Akanthose. Die Dicke der Epidermis liegt am achten Tag bei $71,82 \mu$ ($\pm 7,0$) und bleibt dann annähernd konstant. Am 15. Tag ist die Epidermis noch $70,2 \mu$ ($\pm 0,3$) dick. Das Papillarmuster ist nur schwach ausgeprägt. Die markierten Zellen sind ausnahmslos in der Basalregion anzutreffen. Der Markierungsindex erreicht am achten Tag $28,11\%$ ($\pm 2,99$) und am 15. Tag sind noch $24,81\%$ ($\pm 2,15$) der Basalzellen markiert.

Eine Hyperkeratose ist in keinem Präparat nachzuweisen. In der Dermis fehlen sämtliche morphologische Anhaltspunkte, die auf eine Veränderung der physiologischen Verhältnisse schließen lassen könnten.

Flanke: klinischer und histologischer Befund

An keinem Meerschweinchen sind während der Versuchsdauer irgendwelche Veränderungen zu erkennen.

Betrachtet man die histologischen Präparate, so kommt es zur Ausbildung einer schwachen Akanthose. Die größte durchschnittliche Dicke wird am 15. Tag erreicht und liegt bei $33,8 \mu$ ($\pm 1,85$). Papillomatose und Hyperkeratose sind nicht vorhanden. Die Zahl markierter Zellen erhöht sich etwas.

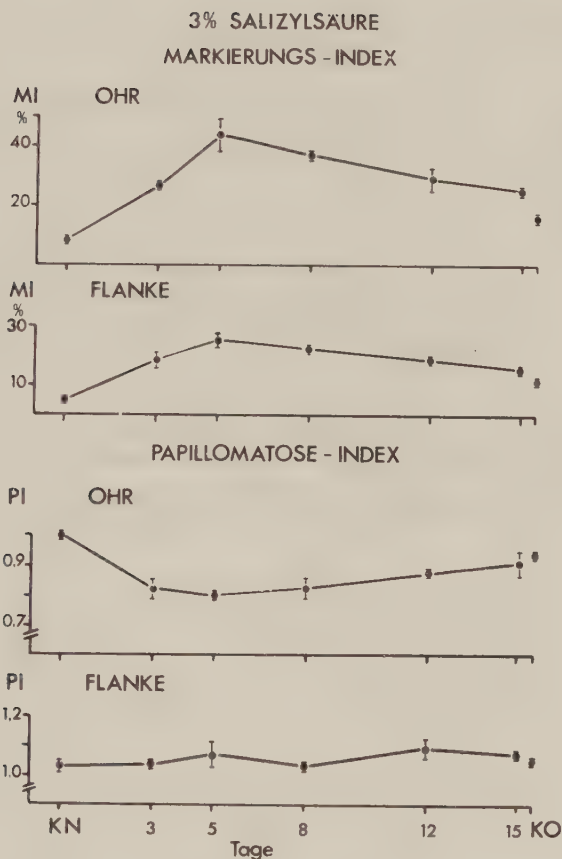


Abb. 14a: 3% Salizylsäure. Verlauf der Epidermisveränderungen bei lokaler Behandlung von Meerschweinchen an Flanke und Ohr, aufgezeigt an Markierungs-Index und Papillomatose-Index

KN = Kontrollwert unbehandelter Meerschweinchen

KO = Kontrollwert von Meerschweinchen, 14 Tage lang mit der Salbengrundlage Vaselineum flavum behandelt

MI = Markierungs-Index

PI = Papillomatose-Index

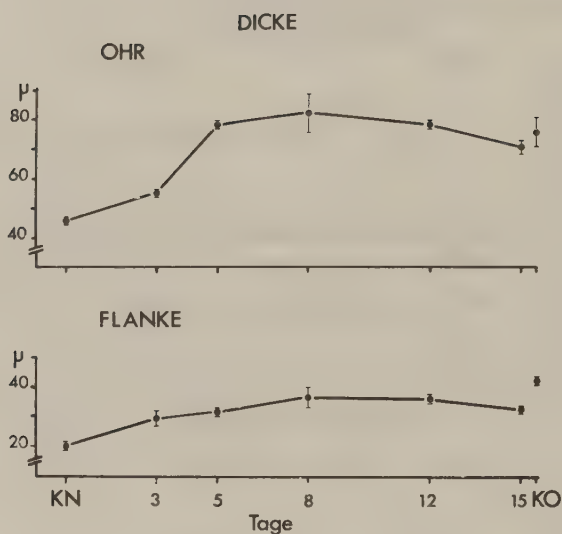


Abb. 14b: 3% Salizylsäure. Verlauf der Epidermisveränderungen bei lokaler Behandlung von Meerschweinchen an Flanke und Ohr, aufgezeigt an der Epidermisdicke.

KN = Kontrollwert unbehandelter Meerschweinchen

KO = Kontrollwert von Meerschweinchen, 14 Tage lang mit der Salbengrundlage Vaselinum flavum behandelt

Am fünften Tag beträgt der Markierungsindex 12,65% ($\pm 2,44$) um danach wieder abzunehmen. In der Dermis sind keine Veränderungen feststellbar.

Der genaue Verlauf der Epidermisveränderungen am Ohr und Flanke ist in den Kurven der Abbildungen 13a und 13b zu sehen.

3.5.2. 3% Salizylsäure

Ohr: klinischer und histologischer Befund

Während der 14-tägigen Behandlung mit 3% Salizylsäure entsteht an den Ohren eine leichte Rötung, die die ganze Zeit hindurch zu sehen ist.

Bei Betrachtung der histologischen Präparate kann man die Entwicklung einer leichten Akanthose erkennen. Die größte durchschnittliche Dicke wird am achten Behandlungstag erreicht und beträgt $82,23 \mu$ ($\pm 6,34$). Sie sinkt nur ganz langsam ab. Am 15. Tag mißt sie noch immer $70,93 \mu$ ($\pm 2,4$).

Die Zahl der markierten Zellen steigt bis zum fünften Tag. Hier beträgt sie 43,72% ($\pm 5,57$), danach fällt sie langsam wieder ab. Die markierten Zellen befinden sich alle im basalen Zellverband, der einen regelrechten Verlauf zeigt und gut abgrenzbar ist. Die Ausbildung eines Papillarmusters ist während der Behandlung ebenfalls deutlich zu erkennen. Die Zellen des Str. spinosum und des Str. granulosum sind durch ein intrazelluläres Ödem etwas vergrößert. Das Str. granulosum verdickt sich auf 3 - 4 Zellagen. In der Dermis sind keine Anzeichen einer Veränderung zu registrieren.

Flanke: klinischer und histologischer Befund

An der Flanke sind während der ganzen Behandlung klinisch keine Anzeichen einer Reaktion feststellbar.

Histologisch erhöht sich zu Beginn des Versuchs die Zahl der markierten Zellen. Am fünften Tag liegt der Markierungsindex bei 25,1% ($\pm 1,82$), er fällt anschließend fast linear ab.

Weiter entwickelt sich eine schwache Akanthose. Die größte Durchschnittsdicke wird am achten Tag erreicht und beträgt $36,8 \mu$ ($\pm 3,1$). Das Str. spinosum besteht aus 3 - 4 Zellagen, das Str. granulosum ist 1 - 2-schichtig. Papillomatose und Hyperkeratose sind nicht vorhanden. Ebenso fehlen histologische Kriterien einer Veränderung im Bereich der Dermis.

Der genaue Verlauf der Epidermisveränderungen am Ohr und Flanke ist in den Kurven der Abbildungen 14a und 14b zu sehen.

3.6. Salizylsäurewirkung an menschlicher Epidermis

Klinischer Verlauf

Wie oben erwähnt, wurde ein Proband zehn Tage lang vormittag (9.00) und nachmittag (17.00) mit 3% und 10% Salizyl-Vaseline behandelt. Die Areale waren etwa 10×10 cm groß und befanden sich an der äußeren Seite des Oberschenkels in Höhe des Oberschenkelhalses. Es ergaben sich während der Behandlung keinerlei Reaktionen von Seiten der Epidermis. Der Patient blieb vollkommen beschwerdefrei.

Zellmorphologie

Wie schon gesagt, wurden die Zellen in pentagonal, hexagonal und unregelmäßig klassifiziert. In den Kontrollpräparaten von unbehandelter Haut liegen diese Ausprägungen am rechten und linken Oberschenkel zu 54%, 36% und 10% vor. Nach 10-tägiger Behandlung mit 3% Salizylsäure steigt die Zahl der unregelmäßig konturierten Zellen auf 14% an, bei Behandlung mit 10% Salizylsäure hingegen auf 24%.

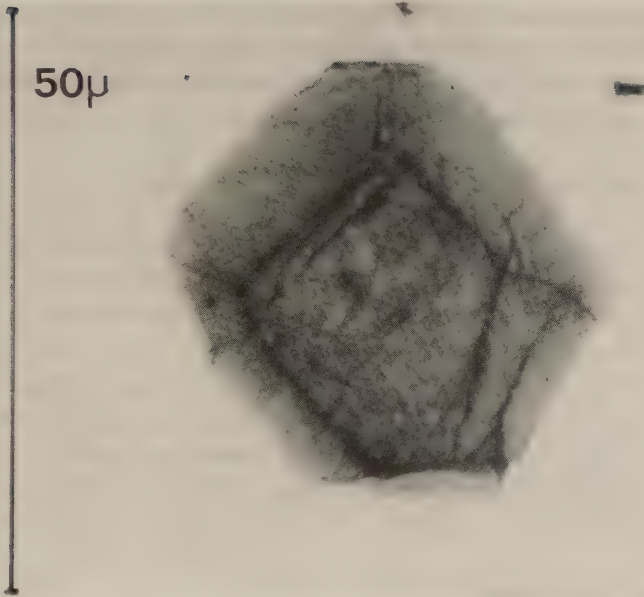


Abb. 15: Einzelne Hornzelle vom Gesäß eines 67-jährigen Probanden.
10% Salizylsäure 10 Tage. Pentagonal regelmäßig konfigurierte
Zelle mit parallel verlaufenden Trabekeln trotz 10-tägiger
Behandlung mit 10% Salizylsäure.
Methylenblau (x 1900)

Die Anzahl der hexagonalen Zellformen bleibt bei 3% Salizylsäure gleich, bei 10% Salizylsäure wird sie etwas kleiner (32%). Die Anzahl der pentagonalen Zellkonturen verkleinert sich bei 3% Salizylsäure auf 50%, bei 10% Salizylsäure auf 44%.

Zellkerne, Kerentrümmer, Kernschatten

In den Kontrollpräparaten sind keine Zellkerne oder Kerentrümmer nachzuweisen. Bei 10-tägiger Behandlung mit 3% Salizylsäure sind sie ebenfalls nicht zu finden. Nach Behandlung mit 10% Salizylsäure besitzen 4% der Hornzellen Kerentrümmer (44%).

Die Anzahl der Zellen mit Kernschatten beläuft sich in der linken Kontrolle auf 4%, in der rechten auf 10%. Nach Behandlung mit 3% Salizylsäure (rechter Oberschenkel) liegt dieser Wert bei 10%, am linken Oberschenkel findet sich nach Behandlung mit 10% Salizylsäure ein Wert von 6%.

Zellfläche und Zelldurchmesser

Wie die Untersuchungen von Plewig (57) 1970 ergaben, besitzen die Hornzellen der Epidermis verschiedene Größen, je nach Körperregion oder Alter und Geschlecht des Patienten. Daher wurde an dem Probanden die Wirkung der beiden Salizylsäurekonzentrationen in derselben Körperregion untersucht. Das unbehandelte Areal des rechten Oberschenkels besitzt Hornzellen mit einer Fläche von $1193 \mu (\pm 142,5)$, am linken Oberschenkel haben die Hornzellen eine Durchschnittsfläche von $1200 \mu (\pm 117,5)$. Nach Behandlung des rechten Areals mit 3% Salizylsäure wächst die Zellfläche um 8,6% auf $1296 \mu (\pm 228,1)$ an. Am linken Oberschenkel vergrößert sich die Zellfläche nach 10-tägiger Applikation von 10% Salizylsäure um 8,9% auf $1307 \mu (\pm 148,4)$.

Der durchschnittliche Zelldurchmesser am rechten Oberschenkel beträgt unbehandelt $45,4 \mu (\pm 3,4)$ und steigt bei Behandlung mit 3% Salizylsäure auf $47,9 \mu (\pm 3,3)$. Am linken Oberschenkel mißt der Hornzelldurchmesser unbehandelt $46,4 \mu (\pm 7,4)$, mit 10% Salizylsäure behandelt aber $47,8 \mu (\pm 3,6)$.

Histologischer Befund

3% Salizylsäure

Die Epidermis besteht aus einem 4 - 5 Zellagen hohen Str. spinosum und einem flachen, 1 - 2-schichtigen Str. granulosum. Die einreihige Basalzellschicht ist intakt und gut abgrenzbar. Die ermittelte Durchschnittsdicke beträgt $34,8 \mu (\pm 5,5)$. Es ist eine leichte Papillomatose erkennbar. Der Papillomatose-Index liegt bei $0,95 (\pm 0,07)$. Die mit 3H-TdR markierten Zellen liegen durchwegs basal. Der Markierungsindex beträgt $7,7\% (\pm 0,7)$. Entzündungsreaktionen sind nirgends zu erkennen.

10% Salizylsäure

Ohne die vergleichende Hilfe des Planimetrierens könnte zwischen dem obigen und diesem Präparat keinerlei Unterschied festgestellt werden. Das Str. spinosum besteht ebenfalls aus 4 - 5 Zellagen, das Str. granulosum ist 1-2-schichtig. Die ermittelte Durchschnittsdicke ist mit $39,4 \mu (\pm 4)$ geringfügig erhöht. Die markierten Zellen befinden sich ausnahmslos in der Basalzellschicht, die deutlich abgrenzbar ist. Der Markierungsindex beläuft sich auf $8,5\% (\pm 0,68)$. Basal ist auch ein Papillarmuster zu erkennen. Der Papillomatose-Index liegt bei $0,92 (\pm 0,07)$ (Abb. 16).

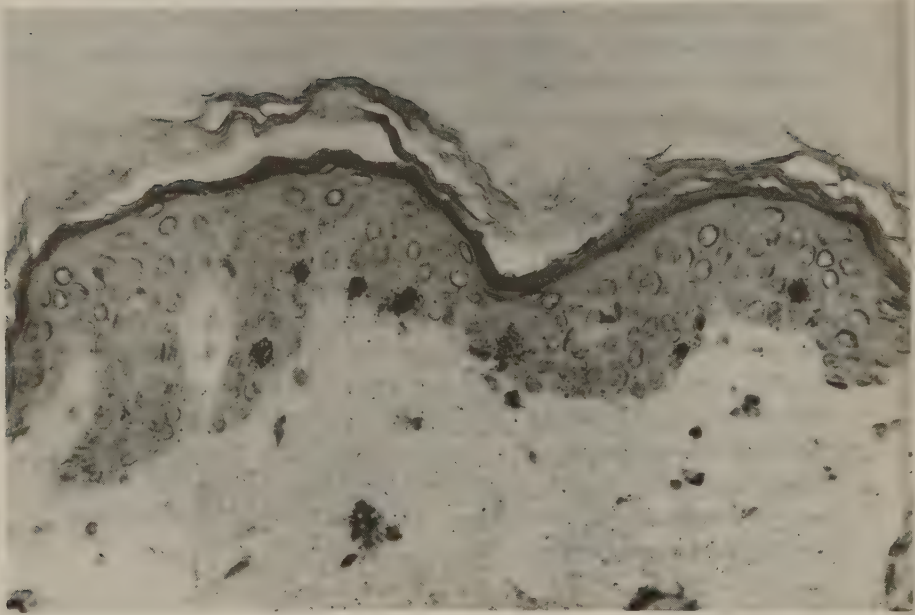


Abb. 16: 10% Salizylsäure 10 Tage. Gesäß 67-jähriger Proband.
3H-TdR 45 Min. Keine Akanthose, keine Papillomatose,
keine Hyperkeratose.
Trotz Salizylbehandlung erscheint das Str. corneum
normal. Gering erhöhter Markierungsindex.
Hämatoxylin (x 475)

4. Diskussion

4.1. Kontrollwerte unbehandelter Meerschweinchen

In unseren Untersuchungen wird eine durchschnittliche Epidermisdicke der Meerschweinchenflanke von $20,2 \mu$ ermittelt. Dieser Wert deckt sich gut mit den Ergebnissen anderer Autoren, die sich um die Zahl von 22μ bewegen (Tab. V).

Autor	Jahr	Dicke (μ)
Berres (5)	1956	17,9
Bujard et al (13)	1957	25,6
Golay (32)	1959	23,5
Höfs et al (43)	1959	25,0
Oberste-Lehn et al (54)	1959	23,4
Schaaf (67)	1959	16,1
Schaaf (68)	1960	25,7
Schaaf et al (70)	1953	24,0
Schneider et al (73)	1960	17,4
Schneider et al (74)	1960	18,9
Schwenke et al (75)	1972	22,2
Weirich et al (87)	1969	15,0
Durchschnittswert aller Autoren:		22,0
Eigenes Resultat:		$20,2 \pm 0,7$

Tabelle V: Epithelbreite der unbehandelten Flankenhaut von Meerschweinchen (Literaturangaben)

Die Epidermis des Ohres dagegen ist um mehr als das Doppelte dicker als die Flanke, nämlich $45,9 \mu$. Christophers (19) fand einen (durch Umrechnung erhaltenen) Wert von 50μ . Die Zahl der 3H-TdR markierten Zellen beträgt an der Flanke 5%. Auch Christophers (19) veröffentlichte einen Markierungsindex an der Flanke in Höhe von 5%. Am Ohr hingegen beläuft sich unser Markierungsindex auf 8,5%, während Christophers (19) und Schellander (71) 5,6% bzw. 5,7% der Basalzellen markiert fanden.

Der Papillomatose-Index an der Flanke ist etwas größer als 1. Dieses an sich paradoxe Verhalten rührt daher, daß die Oberfläche der Flanke aufgrund der dichtstehenden Haaraustrittsstellen etwas gewellt wird.

Vergleicht man nun die Epidermis der Flanke mit der Epidermis des Ohrs, so ergeben sich interessante regionale Unterschiede.

Die Epidermis des Ohrs ist aufgrund des mächtigen Str. spinosum um 130% dicker als die der Flanke. Der Markierungsindex des Ohrs hingegen ist nur um 70% höher als an der Flanke, bei Christophers sind beide Werte sogar gleich (19). Diese Differenz zwischen Zellneubildungsrate und Organvolumen wird durch eine verschieden lange Mauserzeit beider Epithelabschnitte noch vergrößert: sie beträgt nach Christophers (16) an der Flanke 8,5 Tage, am Ohr dagegen fanden Epstein (28) und Christophers (16) eine Mauserzeit von etwa 14 Tagen. Da die S-Phasendauer an beiden Regionen gleich ist und etwa 9,3 Stunden umfaßt (19), bedeutet dies, daß am Ohr offensichtlich die Verweildauer der Zellen im Differenzierungsabschnitt der Epidermis verlängert ist. Die Ausdifferenzierung zur Hornzelle verläuft also am Ohr wesentlich langsamer als an der Flanke und bedingt somit das Anwachsen der Zellpopulation.

Die Hypothese, daß die Ausbildung von regional unterschiedlichen Epidermisdicken im Zusammenhang mit der Dichte der Haarfollikel pro cm^2 Hautoberfläche steht, verdient hier Erwähnung. So beobachteten

Lyne und Hollis (49) 1958 an Schafen, daß die Dicke der Epidermis an verschiedenen Arealen umso mehr mißt, je geringer die Follikaldichte an den histologischen Präparaten ist.

Die Möglichkeit eines derartigen Zusammenhange ist auch am Meerschweinchen gegeben, da das Meerschweinchenohr im Vergleich zur Flanke nur spärlich behaart ist.

4.2. Die Wirkung von Salbengrundlagen auf die Meerschweinchenepidermis

4.2.1. Vaselinum flavum

Nach 14-tägiger Behandlung mit gelber Vaseline wird am Ohr ein Akanthosfaktor von 1,65 festgestellt, an der Flanke dagegen beträgt er 2,11. Diese Ergebnisse kommen den Veröffentlichungen anderer Autoren sehr nahe (Tab. VI).

Autor	Akanthosfaktor	Ort	Behandlungstage
Heite et al (38)	3,24	Flanke	8 Tage
Höfs et al (43)	1,75	Flanke	21 Tage
Schaeff et al. (70)	2,0	Flanke	11 Tage
Born (8)	2,3	Flanke	8 Tage
Berres (4)	1,9	Flanke	10 Tage

Tabelle VI: Akanthosfaktoren beim Meerschweinchen nach Vaselinum flavum-Applikation (Literaturangaben)

Außerdem sind eine leichte Hypergranulose und - am Ohr - eine Papillomatose zu erkennen. Diese Epidermisverdickung hat ihren Ursprung in einer Zellvermehrung, die anhand des

erhöhten Markierungsindex festgestellt werden konnte. Doch diese Feststellung führt uns zunächst nicht weiter. Als Entstehungsmechanismus käme auch eine gestörte, verlangsamte DNS-Synthese in Betracht (was ja eine Häufung von ^3H -TdR-markierten Zellen bedeutet), verbunden mit einer verzögerten peripheren Zelldifferenzierung. Der Versuch von Berres (4), die Wirkung der Vaseline als Abdeckeffekt zu erklären, käme dieser Überlegung sehr nahe. Born (8) jedoch stellte anhand von Zählung der Silberkorndichte an den einzelnen markierten Zellen fest, daß der Silberkornindex während des Aufbaus der Akanthose über die Norm gesteigert ist. Das läßt auf eine verkürzte DNS-Synthesezeit schließen, woraus sich bei zusätzlich erhöhtem Markierungsindex eine verkürzte Generationszeit ergibt. Es können also grundsätzlich zwei Voraussetzungen das Gleichgewicht zwischen Zellneubildung und Zellverlust in der Epidermis stören und zur Hyperplasie, zum numerischen Anwachsen der Zellpopulation führen:

- erhöhte mitotische Aktivität bei gleichbleibender Ausdifferenzierungszeit (Proliferationsakanthose) oder
- gleichbleibende Mitoseaktivität bei verzögerter Ausdifferenzierung (Retentionsakanthose).

Bei beiden Vorgängen entwickelt sich unabhängig voneinander eine Akanthose. Christophers (17) wies auf eine dritte Möglichkeit der Akanthoseentstehung hin:

- die Hemmung der Fähigkeit, bei erhöhter mitotischer Aktivität beschleunigt auszureifen.

Diesen Befund der "gehemmten Reifungsbeschleunigung" fand er bei Applikation von Salbengrundlagen auf vorher gestrippte Epidermis.

Der Charakter einer Proliferationsakanthose, hervorgerufen durch eine erhöhte mitotische Aktivität, wie sie für die Epidermisreaktion auf Vaseline überwiegend angenommen

und von Gaudin (51) sowie Heite et al (38) mit der Kolchizin-Methode nach Dustin veranschaulicht wurde, ist also autoradiographisch bewiesen. Es bleibt aber offen, auf welche Weise die Vaseline in die physiologische Steuerung des Gleichgewichtes zwischen Zellnachschub und Zellabstoßung eingreift, welcher Natur der Proliferationsreiz ist und ob die Ausdifferenzierungszeit gleich bleibt oder verkürzt wird. Auf diesen speziellen Punkt wird nochmals im Kapitel Salizylsäure eingegangen.

4.2.2. Unguentum Cordes^R

Diese Salbengrundlage bewirkt nach 14-tägiger Applikation eine nur mit technischen Hilfsmitteln wahrnehmbare, sehr leichte Akanthose. Die Zahl der markierten Zellen ist mäßig erhöht, ebenso, aber nur am Ohr, die Papillomatose.

Unguentum Cordes^R besteht aus Polyäthylenglykolfettsäure-ester, Partialglyzeriden, Wollwachs und Paraffinkohlenwasserstoffen. Schaaf et al (70) fanden nach Applikation von Polyäthylenglykol einen Akanthosefaktor an der Meer-schweinchenflanke von 1,5. Dieser Wert kommt unseren Ergebnissen recht nahe. Eine weitere Ursache der Akanthose könnten die Paraffinkohlenwasserstoffe sein. Um dies belegen zu können, müßten wir aber die Kettenlänge dieser Paraffinkohlenwasserstoffe kennen, da nach Untersuchungen Grunes (12) im Jahre 1964 bei Paraffinen die Substanzen mit Kohlenstoffzahlen zwischen C 15 und C 18 die stärksten Reizungen hervorrufen. Oberhalb C 22 und unterhalb C 12 sind diese Substanzen nahezu reaktionslos. Wir können also die exakte Ursache der - durch Unguentum Cordes^R ausgelösten - leichten Proliferationsakanthose nicht feststellen.

4.3. Wirkung des Resorzins

In unseren Untersuchungen zeigt das Metadioxybenzol Resorzin eine deutliche konzentrationsabhängige Akanthose, Hypergranulose, Orthohyperkeratose und an der Epidermis des Ohrs auch eine Papillomatose. An der Epidermis der Flanke ist keine Papillomatose zu erzeugen. Darauf wird später gesondert im Kapitel über die proliferative Zellschicht eingegangen.

Interessant ist hier, daß die Epidermis auf die Applikation des 1% und 3% Resorzins zwar mit einer Steigerung der Proliferation antwortet, jedoch keinerlei Zeichen einer Entzündung und "Keratolyse" erkennen läßt. Das Resorzin wirkt also in niederen Konzentrationen eher "keratoplastisch" und entzündungshemmend. Diese "keratoplastische" Eigenschaft beruht wahrscheinlich auf der reduktiven Wirkung dieser Substanz und unterstützt die Feststellung Hochleitners (40), die besagt, daß alle Dioxybenzole in starker Verdünnung aufgrund ihrer Reduktionswirkung eine "keratoplastische" Eigenschaft besitzen. Diese Reduktionswirkung erklärt auch die scheinbar gegensätzliche Eigenschaft dieser Substanz bei größeren Konzentrationen. Unna (84) stellte 1886 nämlich bereits fest, daß das Resorzin in Konzentrationen über 10% stark "keratolytisch", über 30% sogar ausgesprochen ätzend wirkt. Stüttgen und Schäfer (80) erklären den Unterschied zwischen Keratolyse und Keratoplasie folgendermaßen: "Keratolytika schieben sich in die quervernetzenden Disulfidbrücken des Keratins ein. Durch deren Sprengung wird die räumliche Vernetzung des Keratins aufgehoben. Es kommt also nach einer Quellung zu einer echten Lösung des Keratins. Keratoplastika dagegen wirken mehr auf die Kittsubstanz zwischen den einzelnen Keratinsträngen ein. Sie lösen die adhäsiven, van der Waalschen Bindungen, indem sie sich zwischen die Moleküle einschieben. Das Keratin wird also von Keratoplastika nicht gelöst, sondern lediglich erweicht."

Das Resorzin bewirkt also in den Konzentrationen von 1% und 3% eine reaktive Proliferationshyperplasie durch Stimulation der teilungsfähigen Zellen in der Basalzellschicht mit nachfolgender Vergrößerung des differenzierenden Gewebsabschnitts, der aber aufgrund der nur mäßig reduzierenden Wirkung noch in der Lage ist, eine regelrechte Endproduktsynthese, also ein deutliches Str. granulosum aufzubauen.

4.4. Wirkung des kolloidalen Schwefels

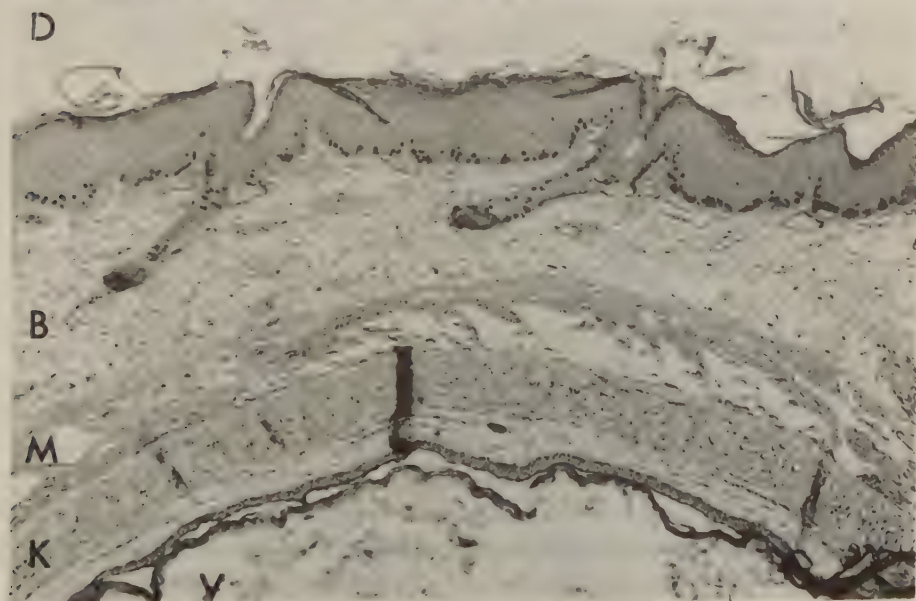


Abb. 17: 3% kolloidaler Schwefel 11 Tage (Biopsie am 12. Tag)

Ohr. Übersichtsaufnahme, Albinomeerschweinchen männlich
3H-TdR 45 Min; deutliche Akanthose, Papillomatose,
Hypergraulose der behandelten dorsalen Seite im Gegensatz
zur unbehandelten ventralen Epidermis.

D = dorsale Seite

B = Bindegewebe

M = Muskel

K = Korneum

V = ventrale Seite

Die über 14 Tage andauernden täglichen Applikationen des 1% und 3% Schwefels zeigen die Entwicklung einer mächtigen Hyperplasie der Haut, die, wie beim Resorzin, von der Konzentration und der Körperregion abhängig ist (Abb. 17).

Diese Veränderungen erlauben es, die Entstehung der Hyperplasie Schritt für Schritt zu verfolgen und die epidermale wie dermale Reizbeantwortung zeitlich zu korrelieren.

Dies scheint besonders wichtig, da Akanthose und Papillomatose bei verschiedenen Erkrankungen der Haut eine sehr oft zu beobachtende Reaktionsform darstellen: z.B. Ekzem, Neurodermitis und senile Keratose.

Bei dieser Hyperplasieentwicklung steht die hochgradige Steigerung der DNS-synthetisierenden Zellen und damit der Zellneubildung im Vordergrund. Alle sich während der Behandlung einstellenden Größenveränderungen können als Folge dieses Epithelwachstums betrachtet werden. Bei der 3%igen Konzentration des Schwefels vergrößert sich die Epidermisdicke in wenigen Tagen auf das 3,5-fache am Ohr bzw. das 4,4-fache an der Flanke und bei der 1%igen Konzentration auf das 2,9-fache am Ohr bzw. das 3,2-fache an der Flanke.

Dieser Prozess der Dickenzunahme korreliert in auffälliger Weise zeitlich und größenmäßig mit der Entwicklung der Papillomatose.

Die Wirkung des Schwefels beruht also primär auf einer hochgradigen Stimulation der Epidermopoese in der proliferativen Zone. Die Dermis hingegen spielt, durch Ausbildung der Papillen und Entzündungsreaktion im Korium wahrscheinlich eine sekundär wirkende Rolle.

Aufgrund der Beobachtung, daß die lang ausgezogenen, später plumper werdenden Reteleisten der Ohrepidermis sich bei Schwefelbehandlung etwa bis an die Höhe der Haarwurzelspitzen erstrecken, ist ein aktives Vordringen dieser Reteleisten anzunehmen. Erklärbar wäre dieses Phänomen durch die von Eisen (27)

im Jahre 1968 entdeckten kollagenolytischen Enzymaktivitäten in der Epidermis.

Die Hornschicht zeigt ab dem achten Tag eine massive Ortho- und Parahyperkeratose. Diese durch die Schwefelwirkung entwickelten parakeratotischen Bezirke entstehen entweder als direkte Folge eines vorzeitigen Zelluntergangs oder als Folge einer Entgleisung der mit der Keratinsynthese verbundenen Stoffwechselvorgänge. Die Beobachtung, daß an der mit 3%-igen Schwefel behandelten Ohrepidermis am fünften Tag bereits schaumig - vakuolige Zytoplasmaveränderungen im Str. granulosum zu sehen sind, scheint der zweiten Vorstellung gerecht zu werden.

4.5. Wirkung der Salizylsäure

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind insofern von Interesse, als hierdurch die Wirkungsweise der Salizylsäure in einen ziemlichen Gegensatz zu den beiden vorher besprochenen Wirkungen des Resorzins und des Schwefels gestellt wird. Während nach Applikation von Resorzin und Schwefel eine deutliche Akanthose mit Orthohyperkeratose - und beim Schwefel teilweise Parahyperkeratose - zu erzielen ist, ist die akanthotische Wirkung der 1% und 3% Salizylsäure wesentlich geringer, als die erhöhte Mitoseaktivität im Str. basale vermuten läßt. Um es zu verdeutlichen, seien die Werte des 1% Resorzins und der 3% Salizylsäure zum Vergleich nochmals zitiert:

Die Applikation des 1% Resorzins am Meerschweinchenohr induziert am 5. Behandlungstag den höchsten Markierungsindex von 41% um am achten Tag wieder auf 18% abzusinken. Die Epidermis erreicht eine Dicke am achten Tag von 93 μ . Ebenfalls am achten Tag wird das Papillarmuster am ausgeprägtesten und erreicht einen Wert von 0,65. Bei Applikation von 3% Salizylsäure hingegen werden fast 44% der Basalzellen markiert und die Zahl der markierten Zellen ist am 15. Tag mit 25,5% wesentlich höher als beim 1% Resorzin.

Die Epidermisdicke hingegen wächst nur auf 82 μ am achten Tag an, nimmt aber im Gegensatz zur Resorzin behandelten Epidermis nur ganz langsam ab. Am 15. Tag erreichen beide Epidermisanteile mit 72 bzw. 71 μ nahezu den gleichen Wert. Anders ausgedrückt: das 1% Resorzin erreicht bei dem Markierungsindex von 41% einen Akanthosfaktor von 2,0, die 3% Salizylsäure dagegen bei dem höheren Markierungsindex von 44% einen Akanthosfaktor von 1,79.

Nun ist der Unterschied zwischen diesen Parametern nicht so groß, daß damit eine markante Differenz in der Wirkungsweise dieser Substanzen bewiesen werden könnte.

Noch erstaunter wird man aber bei der Prüfung dieses Ergebnisses, wenn man die Wirkung der Salbengrundlage Vaselinum flavum der Salizylsäurewirkung gegenüberstellt. Mit 1% Salizylsäure erreicht man nämlich zu keiner Zeit eine solche Akanthose, wie sie schon durch die gelbe Vaseline (Kontrolle) allein hervorgerufen wurde, obwohl der Markierungsindex auch noch am 15. Tag gegenüber der mit gelber Vaseline behandelten Epidermis deutlich erhöht ist.

Mit der 3% Salizylsäure wird die Epidermisdicke der mit Vaseline behandelten Epidermis (Kontrolle) zwar erreicht, aber am 15. Tag liegt sie ebenfalls wieder darunter.

Die Papillomatose ist bei der Salizylsäure dagegen etwas deutlicher ausgebildet, und zwar in beiden Konzentrationen.

Dieser Tatbestand gestattet drei Folgerungen:

- Die Behandlung der Meerschweinchenepidermis mit Salizylsäure und gelber Vaseline bewirkt eine epidermoplastische Reaktion. Jedoch werden die Papillomatose und die Akanthose unterschiedlich und zum Teil gegensätzlich beeinflusst.
- Die Salizylsäure inhibiert offenbar den von der Salbengrundlage ausgeübten Proliferationsreiz auf das Follikelepithel teilweise. Dadurch entfällt die nachfolgende Umwandlung der schlanken Papillen in plumpe, breite Papillen. Die Salizylsäure verhindert also den transversalen Wachstumsdruck der Retezapfen und bedingt dadurch eine dementsprechend geringere Zunahme der Gesamtepitheldicke.

- Die Salizylsäure zeigt in niedrigen Konzentrationen eine auf die Proliferation und folglich auch Keratinisation normalisierende Wirkung.

Unterstützt wird diese Erkenntnis durch Ergebnisse von Weirich (86), der bei Untersuchungen mit Locasalen^R feststellte, daß die Salbengrundlage ohne Salizylsäure-Zusatz bei Applikation auf die Haut größere Epithelflächen ergab als mit Salizylsäure. Ob diese Auswirkung durch dermale Faktoren oder durch direkte Beeinflussung der Epidermis erreicht wird, kann nicht gesagt werden.

4.6. Die Wirkung der Salizylsäure auf die menschliche Epidermis

4.6.1. Zellmorphologie der unbehandelten und behandelten Epidermis

Die Hornzellen nicht behandelter, gesunder Haut am Oberschenkel sind zu 90% regelmäßig penta- bzw. hexagonal konturiert. Es überwiegen dabei die pentagonalen Zellformen im Verhältnis von 3:2. Dieses Verhältnis bleibt auch bei mit Salizylvaseline behandelter Epidermis bestehen. Die Zahl der unregelmäßig konturierter Hornzellen dagegen nimmt zu: bei 3% Salizylsäurekonzentration auf 14%, bei 10% Salizylsäurekonzentration auf 24%. Die pentagonalen und hexagonalen Zellformen nehmen mit gleicher Prozentzahl ab.

Fast alle Zellen der unbehandelten wie der behandelten Epidermis enthalten deutliche, übersichtliche Trabekelstrukturen. Diese Trabekelstrukturen entstehen durch dachziegelartige Überlappung der Hornzellen (15). Neuere Untersuchungen von Christophers zeigen, daß die ungestört und normal verhornende Epidermis im Str. corneum eine säulenartige Anordnung der Zellen besitzt (15). Eine Störung der Zellordnung hat den Verlust regelmäßiger Zellumrisse und geordneter Trabekelnetzwerke zur Folge, da sich diese morphologischen Kriterien an den Hornzellen erst während der Wanderung der Zellen durch

das Str. corneum ausbilden. Zellen aus tieferen Regionen der Hornschicht zeigen nur wenige geordnete Strukturen. Dies stellte Hölzle (44) bei morphologischen Hornzelluntersuchungen unmittelbar nach Hornschichtabrieb fest. Die Beibehaltung der Trabekelstruktur bei den meisten Hornzellen, die von der mit Salizylsäure behandelten Haut gewonnen wurden, und der nur geringe Anstieg der unregelmäßig konfigurierten Zellen, deren Anzahl noch im Bereich des Normalen liegt (44), erlauben folgende Aussage: Die 3% oder 10% Salizylsäure, über 10 Tage appliziert, übt nur einen sehr geringen Reiz auf die Proliferation der Epidermis aus. Diese Beobachtung wird gefestigt, wenn man die durch "adhesive slide technique" gewonnene Hornschicht betrachtet: die Hornschicht der behandelten Epidermis ist in keiner Weise gegenüber der unbehandelten Epidermis verändert (Abb. 18 und 19).



Abb. 18: Hautoberflächenrelief am Gesäß eines 67-jährigen unbehandelten Probanden. Deutliche Netzfurchenstruktur.

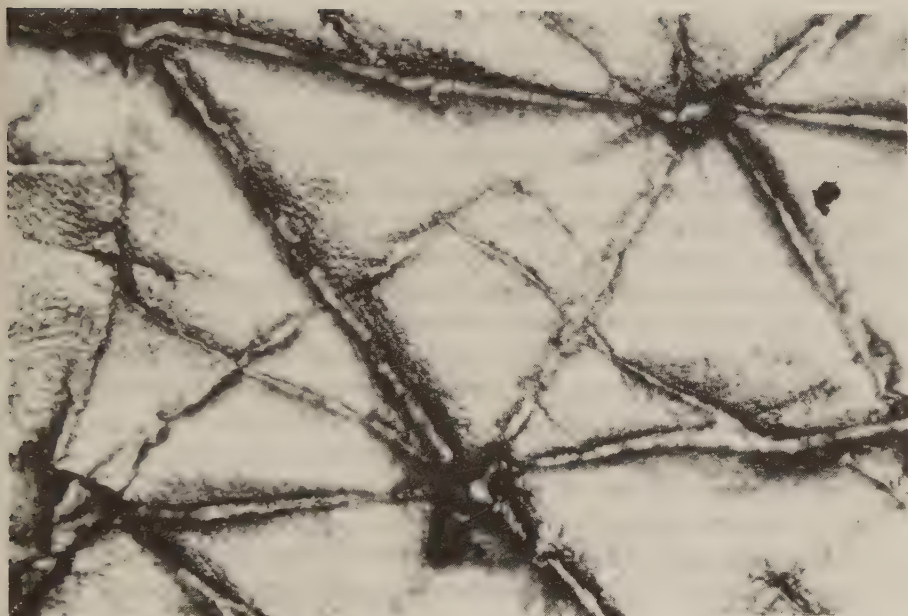


Abb. 19: Gleicher Patient, 10% Salizylsäure 10 Tage.

Unverändertes Hautrelief mit deutlicher Netzfurchenstruktur.

Es finden sich in beiden Hautarealen normal aufgebaute Leisten und eine klare Furchenstruktur.

Die Korneozyten der oberflächlichsten Hornschicht enthalten keine Zellkerne oder Zellkerntrümmer. Die Anzahl der Zellen mit Kernschatten beträgt zwischen 4% und 10%. Nach Behandlung mit 10% Salizylsäure finden sich in 6% Kerntrümmer. Es handelt sich dabei durchwegs um lockere, oft nur noch zart sichtbare Kernrest - Anteile. Sie sind Ausdruck einer leichten parakeratotischen Verhornungsstörung.

Die Hornzellen der unbehandelten Haut weisen eine Fläche von $1200 \mu^2$ am Gesäß auf. Nach 10-tägiger Behandlung mit 3% Salizylsäure wird die Fläche um 8,6% größer, bei 10% Salizylsäure-Behandlung wächst die Fläche um 8,9%. Parallel dazu wird auch der Durchmesser der einzelnen Zellen etwas größer. Diese geringe Größenzunahme könnte durch einen leichten Quellvorgang in der Hornschicht bedingt sein. Die vergrößerten Flächenwerte passen jedoch noch zum regulären Erscheinungsbild der unbehandelten Epidermis und lassen somit keine bindenden Schlußfolgerungen zu. Oder anders ausgedrückt: eine Salizylsäurebehandlung bis zu einer Konzentration von 10% übt auch nach zehntägiger Behandlung keine mikroskopisch faßbare Veränderung an den Hornzellen aus. Die Zahl der markierten Zellen ist mit 7,7% bzw. 8,5% etwas erhöht. Plewig (56) fand in gesunder Haut einen Markierungsindex von 5,3%, Christophers (19) einen Wert von 4,5%. Wir müssen auf diese Werte der Literatur zurückgreifen, da es uns nicht möglich war, eine Kontrollbiopsie zu entnehmen.

Stellt man nun alle erhaltenen Werte gegenüber, so kann man zusammenfassend allenfalls von einem Trend zur Proliferationssteigerung sprechen. Zwingende Schlußfolgerungen sind aufgrund der nur sehr geringen Veränderungen, die festgestellt werden konnten, und der Tatsache, daß die Untersuchung nur an einem Probanden vorgenommen werden konnte, nicht zulässig.

4.7. Die Abhängigkeit der Salbenwirkung von der regionalen Applikation.

Schon die histologische Untersuchung der unbehandelten Meerschweinchenhaut zeigte uns einen deutlichen Unterschied zwischen der Epidermis des Ohrs und der Flanke: am Ohr ist die Zahl der markierten Zellen fast doppelt so hoch, die Dicke sogar 2,2 mal so groß wie an der Flanke. Interessant ist dann die Tatsache, daß in allen Versuchen der Größenunterschied um den Faktor 2 sowohl beim Markierungsindex als auch bei der Dicke annähernd beibehalten wird.

	Resorzin		Schwefel		Salizylsäure		Kontrolle unbehandelt
	1%	3%	1%	3%	1%	3%	
Markierungs- index	2,0	2,4	2,2	1,9	2,2	1,6	1,7
Dicke	2,2	2,5	2,1	1,6	2,1	2,2	2,2

Tabelle VII: Verhältnis von Ohrepidermis zu Flankenepidermis beim Meerschweinchen an Markierungsindex und Dicke.

Zur Verdeutlichung seien die Ergebnisse nach Applikation des 1% Schwefels zitiert: An der Epidermis des Ohrs wird ein maximaler Markierungsindex von 69,5% erreicht, die größte Dicke beträgt 132,3 μ . An der Flanke hingegen steigt die Zahl der markierten Zellen auf 31,3% an, die Dicke mißt 64,1 μ . Am Ohr ist also auch der Reizeffekt doppelt so groß wie an der Flanke.

Betrachtet man die Akanthosfaktoren, die durch die Applikation der jeweiligen Substanzen erreicht werden, so ist zu erkennen, daß die Akanthosfaktoren an der Flanke fast immer größer sind als am Ohr (Abb. 20). Das heißt, die Epidermis der Flanke reagiert auf die Salbeneinwirkungen zwar mit einem höheren Akanthosfaktor, der relative Dickenunterschied zwischen Ohr und Flanke um den Faktor 2 wird aber nicht überschritten.

Ebenso Überraschend ist der Befund, daß der Markierungsindex an der Flanke stets um die Hälfte niedriger ist als am Ohr. Darauf wird im folgenden Kapitel nochmals eingegangen.

4.8. Proliferative Zellschicht

Wie aus den histologischen Beschreibungen zu entnehmen ist, besteht eine strenge morphologische Zuordnung der teilungsaktiven, mit 3H-TdR markierten Zellen zur Basalzellschicht.

AKANTHOSE - FAKTOREN

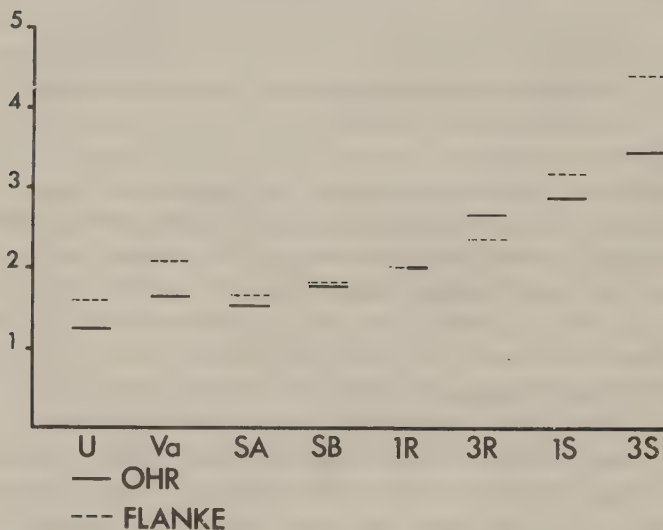


Abb. 20: Akantosefaktoren, die während der 14-tägigen Behandlung mit den jeweiligen Salben erreicht wurden.

U = Unguentum Cordes^R

Va = gelbe Vaseline

SA = 1% Salizylsäure

SB = 3% Salizylsäure

1R = 1% Resorzin

3R = 3% Resorzin

1S = 1% kolloidaler Schwefel

3S = 3% kolloidaler Schwefel

Diese topographische Bezogenheit findet sich in allen an Menschen wie an Meerschweinchen untersuchten Regionen. Es besteht somit kein Zweifel, daß unter Normalbedingungen die Basalzellen die eigentliche proliferativ aktive Zellpopulation darstellen. Die hier durchgeführte Zellteilung führt zur Bildung von Tochterzellen, über deren Verbleib lange Zeit nur Vermutungen geäußert werden konnten. Marques-Pereira und Leblond (50) erhielten 1965 durch eine umfangreiche zytokinetische Analyse Antwort auf dieses Rätsel.

Sie wiesen am Ösophagus der Ratte durch kartographische Lokalisation von Tochterzellen mit gleicher oder differenter Silberkornzahl nach, daß grundsätzlich drei Möglichkeiten des Verbleibens neugebildeter Tochterzellen auftreten:

- beide Tochterzellen verbleiben im Basalzellager
(basal pairs)
- beide Tochterzellen wandern nach oben
(spinous pairs)
- eine Zelle steigt aufwärts und eine Zelle bleibt in der Basalzellschicht (mixed pairs).

Es ist anzunehmen, daß derartige Mechanismen auch an der Epidermis stattfinden. Die Tatsache, daß Braun-Falco und Christophers (10), Christophers (16), Epstein et al (28) und Plewig und Fulton (59) bei ~ einige Tage nach ³H-TdR-Injektion entnommenen Hautbiopsien stark markierte Zellen im Basalzellager und im Str. spinosum fanden, vermag die Befunde der oben genannten Autoren zu unterstützen.

Diese Befunde könnten auch Antwort geben auf unsere Beobachtung, daß die Flankenepidermis im Gegensatz zur Epidermis des Ohrs nicht in der Lage ist, eine Papillomatose zu entwickeln.

Die Flanke verdickt stets bandförmig, ohne Ausbildung von Retezapfen. Es wäre möglich, daß hier im Basalzellager die Tochterzellen in weit höherem Prozentsatz als am Ohr, einzeln oder gemeinsam aufwärts wandern. Auf diese Weise bleiben die Platzverhältnisse an der dermo-epidermalen Verbundzone unverändert. Als weiterer Teilaspekt zur Klärung dieses Verhaltens kann auch die im vorhergehenden Kapitel erwähnte Tatsache gelten, daß der Markierungsindex an der Flanke trotz gleichen Reizes nur halb so hoch ist wie am Ohr.

Welche Ursache nun primär, sekundär oder gar tertiär ist, ob also die Papillenbildung aufgrund verminderter Mitosen unterbleibt, oder umgekehrt, und welche ursächliche Rolle das Verhalten der Tochterzellen dabei spielt, bleibt weiterhin unklar.

4.9. Abhängigkeit der Salbenwirkung von ihrer Konzentration

Bei allen Salben ist eine konzentrationsabhängige Wirkungssteigerung an der Epidermis zu erkennen. Die Parameter erhöhen sich jedoch mit der Konzentrationssteigerung nicht parallel, sondern werden nur geringfügig vergrößert (Tabelle VIII).

	Resorzin		Schwefel		Salizylsäure	
	Ohr	Flanke	Ohr	Flanke	Ohr	Flanke
Markierungsindex	1,3	1,1	1,1	1,2	1,5	2,0
Dicke	1,3	1,1	1,2	1,3	1,1	1,1

Tabelle VIII: Das Verhältnis von 3% zu 1% Konzentration beim Schwefel, Resorzin und der Salizylsäure an der Epidermis von Ohr und Flanke des Meerschweinchens.

Eine Ausnahme bildet die Salizylsäure: hier verdoppelt sich fast die Zahl der ^3H -TdR markierten Zellen, während die Dicke aber nur um den Faktor von 1,1 zunimmt.

Diese Tatsache unterstützt die Überlegungen, die über die Salizylsäure bereits auf Seite 61 angestellt wurden: sie scheint in niederen Konzentrationen einen auf die Proliferation eher normalisierenden Reiz auszuüben. Ob die Ursache dieser Wirkung in einer Beschleunigung der Ausdifferenzierung bei erhöhter Mitoseaktivität ist, oder ob der erhöhte Markierungsindex auf eine eher gestörte, verlangsamte DNS-Synthese hindeutet, verbunden mit einer verzögerten peripheren Zelldifferenzierung, kann nicht gesagt werden. Weirich (86) ist wie wir der Meinung, daß die normalisierende Wirkung auf die Epidermis auch zum Teil dadurch bedingt ist, daß die Salizylsäure - wie oben schon ausgeführt - den Proliferationsreiz der Salbengrundlage hemmt. Welche zusätzliche Rolle hierbei nun die Dermis spielt, ist noch unklar.

4.10. Verhältnis von Epidermisdicke, Anzahl der markierten Zellen und Papillomatose untereinander.

Bei sich hyperplastisch entwickelnder Epidermis ist regelmäßig initial die Zahl der markierten Zellen erhöht. Dabei ist die Akanthose um so deutlicher, je höher der Markierungsindex zu Beginn der Behandlung war. Diese Tatsache veranlaßte uns, die empirisch erfaßte Korrelation zwischen Epidermisdicke und Markierungsindex anhand einer Kurve näher zu charakterisieren.

Dazu trugen wir die pro Substanz und Konzentration maximal erreichte Zahl markierter Zellen gegen die jeweils größte Dicke auf.

Es ergibt sich ein gerader Verlauf beider Kurven mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,978 am Ohr und 0,935 an der Flanke, die durch ihre Größe die direkte Abhängigkeit beider Parameter beweisen (Abb. 21).

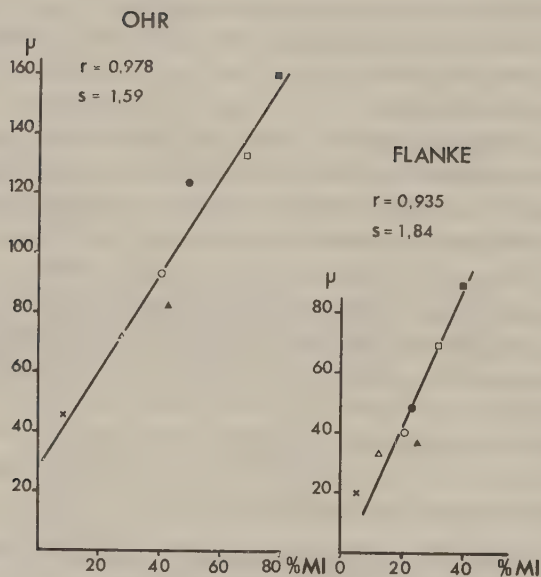


Abb. 21: Verhältnis von Epidermisdicke zum Markierungsindex. Die pro Salbe und Konzentration maximal erreichten Werte von Markierungsindex und Dicke wurden zueinander in Beziehung gesetzt.

× = Kontrollwert unbehandelter Meerschweinchen

△ = 1% Salizylsäure

▲ = 3% Salizylsäure

○ = 1% Resorzin

● = 3% Resorzin

□ = 1% kolloidaler Schwefel

■ = 3% kolloidaler Schwefel

OHR

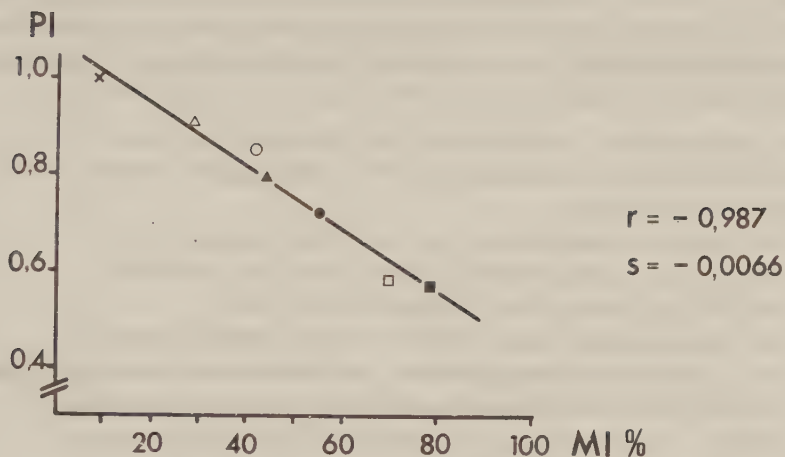


Abb. 22: Verhältnis von Papillomatose-Index zum Markierungs-Index an der behandelten dorsalen Seite des Meerschweinchenohrs. Die pro Salbe und Konzentration maximal erreichten Wert des Papillomatose-Index und Markierungs-Index wurden zueinander in Beziehung gesetzt.

x = Kontrollwert unbehandelter Meerschweinchen

Δ = 1% Salizylsäure

▲ = 3% Salizylsäure

○ = 1% Resorzin

● = 3% Resorzin

□ = 1% kolloidaler Schwefel

■ = 3% kolloidaler Schwefel

Nach Martini et al (51) weist bei biologischen Untersuchungen bereits ein Korrelationskoeffizient über 0,7 auf eine direkte Abhängigkeit hin. Außerdem prüften wir das Verhältnis von Markierungsindex zum Papillomatose-Index am Ohr des Meerschweinchens. Auch hier ergibt sich, wie aus der Abbildung zu ersehen ist, ein gerader Verlauf der Kurve mit dem Korrelationskoeffizienten von $-0,986$ (Abb. 22).

Aus diesem geraden Verlauf aller drei Kurven mit den fast bei eins liegenden Korrelationskoeffizienten ergibt sich als wesentlicher Befund:

- Die Länge der Basalmembran bzw. der Papillomatose-Index am Ohr der Meerschweinchenepidermis stellt ein direktes Maß für die davon abhängige Basalzellzahl dar.
- Der Papillomatose-Index am Ohr zeigt eine direkte Abhängigkeit von der Dicke der Epidermis, die größen- und zeitmäßig bestimmt ist.
- Das Verhältnis der Basalzellen zur Zahl aller Epidermiszellen bleibt am Ohr konstant, auch bei Ausbildung einer Akanthose.
- Die Flankenepidermis des Meerschweinchens besitzt im Vergleich zur Epidermis des Ohrs eine geringere Basalzellzahl, bezogen auf die Gesamtzahl (ersichtlich an der größeren Steigung der Kurve).
- An der Flankenepidermis bleibt die Zahl der Basalzellen annähernd gleich, während sich die Zahl aller Epidermiszellen vergrößert.
- Die lineare Abhängigkeit der Reizbeantwortung ist nicht nur auf die jeweilige Konzentration eines Mittels, sondern auf alle Konzentrationen aller drei Substanzen bezogen.

Dieser letzte Befund besagt, daß die Epidermis auf alle Substanzen im Hinblick auf Zellproliferation und Zellpopulation im großen und ganzen gleich reagiert, daß sie also eine sehr begrenzte Möglichkeit der Reizbeantwortung besitzt, da ja drei chemisch völlig unterschiedliche Mittel an der Epidermis die gleiche Antwort hervorrufen.

Die Wirkung unterscheidet sich letzten Endes nur im individuellen kinetischen Reaktionsmuster eines jeden chemischen Mittels. Der vorletzte Befund unterstützt die schon einmal angestellte Überlegung, daß an der Flankenepidermis die Tochterzellen vermehrt ins Str. spinosum wandern, während die Zahl der Basalzellen gleich bleibt. Die Ursache all dieser regionalen Unterschiede in der Wirkungsäußerung auf lokale Reize bleibt jedoch noch unklar.

5. Zusammenfassung

Es wird in dieser Arbeit die Wirkung der lokal applizierten Schälmittel Resorzin, kolloidaler Schwefel und Salizylsäure in den Konzentrationen von 1% und 3% durch tägliches Auftragen auf die Epidermis von Ohr und Flanke des Meerschweinchens untersucht. Zur Auswertung wurden die autoradiographische Technik mit Tritium-markierten Thymidin und die histo-planimetrische Analyse zu Hilfe genommen.

Dabei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

- Bei Applikation aller drei Substanzen nehmen während der Behandlung sowohl der Markierungsindex als auch die Epidermisdicke zu.
- Die Größe der epidermalen Reizantwort ist abhängig von der Konzentration und der individuellen Beschaffenheit der chemischen Substanz. Dabei ruft 3% kolloidaler Schwefel die größte Reaktion an der Epidermis hervor: eine 3,5-fache Epidermisverdickung an der Epidermis des Ohres, eine 4,4-fache Epidermisverdickung an der Epidermis der Flanke. Den geringsten Akanthosfaktor und Markierungsindex erreicht die Salizylsäure. Das Resorzin liegt in der Reizwirkung dazwischen.
- Die Ausbildung des Markierungsindex, der Akanthose und der Papillomatose zeigen bei Applikation aller drei Substanzen an der Epidermis des Ohres eine direkte Abhängigkeit.
- An der Flankenepidermis besteht eine direkte Abhängigkeit zwischen Markierungsindex und Akanthose. Die Flanke ist jedoch nicht in der Lage, eine Papillomatose auszubilden.
- Diese direkte Abhängigkeit zeigt sich bei allen drei Substanzen in gleicher Weise. Sie unterscheiden sich in Bezug auf die Reizbeantwortung der Epidermis nur in einem individuellen kinetischen Reaktionsmuster.

- Vaselineum flavum als Kontrolle, erzielt einen größeren epidermo-plastischen Effekt als mit 1% bzw. 3% Salizylsäurezusatz. Die Salizylsäure besitzt also in niedrigen Konzentrationen eine auf die Proliferation und folglich auch Keratinisation ausgerichtete normalisierende Wirkung.
- Die unbehandelte Epidermis von Ohr und Flanke des Meerschweinchens unterscheiden sich markant. Die Flankenepidermis ist nur halb so dick ($20,2 \mu$) wie die Epidermis des Ohrs ($45,9 \mu$).
- Die Epidermis der Flanke hat im Gegensatz zur Epidermis des Ohrs kein Papillarmuster.
- Auch nach Behandlung mit akanthogenen Stoffen ist die Epidermis der Flanke nicht in der Lage, eine Papillomatose zu entwickeln.
- Der Markierungsindex ist am Ohr mit 8,57% wesentlich höher als an der Flanke (4,97%).
- Nach Behandlung mit akanthogenen Stoffen bleiben die Werte am Ohr immer etwa doppelt so hoch als an der Flanke, dies gilt sowohl für den Markierungsindex als auch für die Epidermisdicke. Der Akanthosefaktor ist für die Flanke etwas höher als für das Ohr.

Außerdem wurde die Salizylsäurewirkung an einem männlichen Probanden getestet. Dabei wird die Morphologie von Hornzellen der obersten Schicht des Str. corneum nach Zellfläche, Zellumriß, Kernstrukturen und Trabekelverhalten beschrieben. Die Hornzellen werden mit Hilfe einer Detergens-Technik von der Hautoberfläche gewonnen.

Es ergeben sich folgende Ergebnisse:

- Die Zahl der unregelmäßig konturierten Hornzellen nimmt bei Behandlung mit 3% Salizylvaseline von 10% auf 14%, bei Behandlung mit 10% Salizylvaseline auf 24% zu.

- Die Fläche der Hornzellen wird nach Behandlung um 8,6% (3% Salizylsäure) bzw. 8,9% (10% Salizylsäure) vergrößert.
- Die Zahl der markierten Zellen ist mit 7,7% (3% Salizylsäure) bzw. 8,8% (10% Salizylsäure) etwas erhöht.

Zusammenfassend ist die Veränderung der jeweiligen Parameter sehr gering. Es kann allenfalls von einem Trend zur Proliferationssteigerung gesprochen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Arndt K.A.:

Recovery of tritiated Thymidine after intraepidermal
injection

Arch. Derm. 103, 304 - 305 (1971)

2. Beck F.:

Nützliches und Kritisches über die Karbol- und Salizyl-
säure, zwei alte dermatologische Heilmittel

Zschr. Haut - Geschl. 21, 297 - 302 (1956)

3. Belanger L.F., Leblond C.P.:

A method for locating radioactive elements in tissues
by covering histological sections with a photographic
emulsion

Endocrinology 39, 8 - 13 (1946)

4. Berres H.H.:

Morphologische Veränderungen der Meerschweinchenhaut nach
Salbeneinwirkung

Arch. Derm. Syph. 194, 259 - 269 (1952)

5. Berres H.H.:

Morphologie und Genese der Hautveränderungen durch Salben,
1. Mitteilung

Arch. f. klin. exp. Derm. 203, 541 - 555 (1956)

6. Berres H.H.:

Morphologie und Genese der Hautveränderungen durch Salben,
2. Mitteilung

Arch. klin. exp. Derm. 203, 556 - 569 (1956)

7. Bode H.G., Korting G.W.:
Allgemeine Therapie, in: Haut- u. Geschlechtskrankheiten
Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1962
8. Born W.:
Die epidermale DNS-Synthese während des Aufbaus einer
experimentellen Akanthose beim Meerschweinchen
Arch. klin. exp. Derm. 236, 53 - 60 (1969)
9. Braun W.:
Klinische Erfahrungen mit neuen Salbengrundlagen
Hautarzt 16, 273 - 276 (1965)
10. Braun-Falco O., Christophers E.:
Psoriasiforme Epidermis-Reaktion der Meerschweinchenhaut
durch örtliche Vitamin A-Säure-Applikation
Arch. klin. exp. Derm. 234, 70 - 86 (1969)
11. Brun R., Bujard E., Jadassohn W.:
De l'influence du mode de préparation sur le pouvoir
acanthogène d'un onguent
Dermatologica (Basel) 113, 35 - 39 (1956)
12. Brune H.:
Tierexperimentelle Untersuchungen von Vaseline und
Vaselingrundstoffen im Akanthose- und Keratose-Test
Arzneimittelforschung 14, 822 - 830 (1954)
13. Bujard E., Brun R., Jadassohn W.:
Expériences sur l'acanthose chez le cobaye
Dermatologica (Basel) 114, 171 - 177 (1957)

14. Bullough W.S.:
The control of epidermal thickness
Brit. J. Derm. 67, 187 - 199 (1972)
15. Christophers E.:
Correlation between column formation, thickness and
rate of new cell production in Guinea pig epidermis
Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 10, 286 - 292 (1972)
16. Christophers E.:
Die Wanderungskinetik postmitotischer Epidermiszellen.
Autoradiographische Untersuchungen
Arch. klin. exp. Derm. 236, 161 - 172 (1970)
17. Christophers E.:
DNS-Synthese und Hyperplasie der Epidermis nach Horn-
schichtabrieb und Salbenapplikation
Arch. klin. exp. Derm. 233, 277 - 286 (1968)
18. Christophers E.:
Epidermale Regeneration: zellkinetische Aspekte
Arch. Derm. Forsch. 244, 21 - 26 (1972)
19. Christophers E.:
Die Regeneration der normalen und hyperplastischen Epidermis
Habilitationsschrift aus der Dermatologischen Klinik
und Poliklinik der Universität München (1969)
20. Christophers E.:
Wachstumsdynamik von Epidermis und Papillarkörper nach
lokaler Applikation von Vitamin A-Säure
Arch. klin. exp. Derm. 233, 99 - 106 (1968)

21. Christophers E., Braun-Falco O.:
Epidermale Regeneration am Meerschweinchenohr nach Hornschichtabrieb: eine autoradiographische Untersuchung
Arch. klin. exp. Derm. 231, 85 - 96 (1967)
22. Christophers E., Braun-Falco O.:
Psoriatic hyperplasia: some measurements
Brit. J. Derm. 83, 63-68 (1970)
23. Christophers E., Braun-Falco O.:
Stimulation der epidermalen DNS-Synthese durch Vitamin A-Säure
Arch. klin. exp. Derm. 232, 427 - 433 (1968)
24. Christophers E., Petzold V.:
Epidermal cell replacement: topical variations in albino Guinea pig skin
Brit. J. Derm. 81, 598 - 602 (1969)
25. Christophers E., Wolff H.H., Braun-Falco O.:
Zelldifferenzierung im Stratum granulosum: elektronenmikroskopisch - autoradiographische Einbaustudien mit ^3H - Histidin
Arch. Derm. Forsch. 242, 179 - 190 (1972)
26. Cowan M.A., Mann P.R.:
Histological and ultrastructural changes in experimental hyperplasia in the Guinea pig
Brit. J. Derm. 84, 353 - 360 (1971)
27. Eisen A.Z.:
Human skin collagenase. Isolation and mechanism of attack on the collagen molecule
Biochem. Biophys. Acta 151, 637 - 645 (1968)

28. Epstein W.L., Maibach H.L.:
Cell renewal in human epidermis
Arch. Derm. (Chicago) 92, 462 - 463 (1965)
29. Epstein E.L., Sullivan D.I.:
Epidermal mitotic activity in wounded human skin,
Seite 83 - 95 in: Wound Healing, W. Montana (Hrsg.)
Pergamon Press New York (1964)
30. Gans O., Steigleder G.K.:
Entzündungen durch chemische Ursachen, pp. 235 - 290, in:
Histologie der Hautkrankheiten
Springer Verlag Berlin Göttingen Heidelberg 1955
31. Gaudin P.:
Acanthose par Chrysarobine, Vaseline et Frottement
Dermatologica (Basel) 97, 206 - 215 (1948)
32. Golay M.:
Action des rayons X sur l'acanthose et la poussée
mitotique expérimentales du cobaye
Dermatologica (Basel) 118, 208 - 215 (1959)
33. Gross M., Greenberg L.A.:
Pharmacology and toxicology of salicylates, pp. 122 - 123,
in: The Salicylates
Hillhouse Press New Haven 1946
34. Heite H.J., Hirte H.:
Zur experimentellen Auslösung der Akanthose durch Röntgen-
strahlen
Hautarzt 10, 72 - 76 (1959)

35. Heite H.J., Matthiessen W.:
Über die experimentelle Akanthose nach örtlicher Anwendung
von Nikotinsäure - Ester
Dermatologica (Basel) 135, 433 - 442 (1967)
36. Heite H.J., Schumann J.W.:
Untersuchungen am Akanthose-Test über die Wirksamkeit
kochsalzhaltiger Salben
Arch. klin. exp. Derm. 228, 266 - 275 (1967)
37. Heite H.J., Ulrich Chr.:
Epidermisdicke, Zellzahl und Mitoserate in der Meer-
schweinchenhaut unter dem Einfluß verschiedener Röntgen-
strahlenbedingungen
Arch. klin. exp. Derm. 210, 625 - 640 (1960)
38. Heite H.J., Ludwig M., Plaut R.:
Zur Kritik des Begriffes Akanthose-Faktor
Dermatologica (Basel) 118, 27 - 43 (1959)
39. Hell E.A., Cruickshank C.N.N.:
The effect of injury upon the uptake of ^3H -Thymidine
by Guinea pig epidermis
Exp. Cell. Res. 31, 128 - 139 (1963)
40. Hochleitner, H.:
Resorzin-Überempfindlichkeit
Derm. Wschr. 34, 396 - 939 (1958)
41. Hodara M.:
Histologische Untersuchungen über die Einwirkung der
Salizylsäure auf die gesunde Haut
Mh. prakt. Derm. 23, 117 - 124 (1896)

42. Hodara M.:

Histologische Untersuchungen über die Wirkung des
Chrysarobins

Mh. prakt. Derm. 30, 53 - 69 (1900)

43. Höfs W., Tunger W.:

Akanthose- und Keratose-Test als Prüfmethode für
Salbengrundlagen

Dermat. Wschr. 139, 97 - 116 (1959)

44. Hölzle E.:

Morphologie von Hornzellen der menschlichen Epidermis
bei Ekzem, experimenteller Dermatitis und Behandlung
mit Corticosteroiden

Dissertation, Dermatologische Klinik München 1975

45. Jadassohn W.:

Zur Wirkung von Chrysarobin auf die Haut

Schweiz.med. Wschr. 44, 1143 - 1145 (1944)

46. Jadassohn W., Brun R., Bujard E.:

Die Meerschweinchenhaut als dermatologisches Testobjekt

Arch. klin. exp. Derm. 210, 322 - 326 (1960)

47. Keil H.:

Group reactions in contact dermatitis due to Resorcinol

Arch. Derm. (Chicago) 86, 212 - 216 (1962)

48. Luderschmidt Ch., Plewig G.:

Die chronische perkutane Salizylsäure-Intoxikation

Hautarzt 26, 643 - 646 (1975)

49. Lyne A.G., Hollis D.E.:
The skin of the sheep: a comparison of the body region
Aust. J. Biol. Sci. 21, 499 - 527 (1968)
50. Marques - Pereira J.P., Leblond C.P.:
Mitosis and differentiation in the stratified squamous
epithelium of the rat esophagus
Am. J. Anest. 117, 73 - 89 (1965)
51. Martini P., Oberhoffer G., Welte E.:
Methodenlehre der therapeutisch klinischen Forschung
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1968
52. Menschel H.:
Zur Kolloidchemie und Pharmakologie der Keratinsubstanzen
der menschlichen Haut
Arch. exp. path. Pharm. 110, 1 - 45 (1925)
53. Mills O.H., Kligman A.M.:
Is sulphur helpful or harmful in acne vulgaris?
Brit. J. Derm. 86, 620 - 627 (1972)
54. Oberste - Lehn H., Wiemann F.W.:
Die Meerschweinchenhaut als dermatologisches Testobjekt
Arch. klin. exp. Derm. 209, 539 - 550 (1959)
55. Orfanos C.E.:
Feinstrukturelle Morphologie und Histologie der ver-
hornenden Epidermis
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1972

48. Plewig G.:

Akne vulgaris und akne-artige Erkrankungen. Experimentelle
Untersuchungen an Haar-Talgdrüsenfollikel
Habilitationsschrift aus der Dermatologischen Klinik und
Poliklinik der Universität München 1972

57. Flewig G.:

Regional differences of cell sizes in the human stratum
corneum
Part II. Effects of sex and age
J. invest. Derm. 54, 19 - 23 (1970)

58. Plewig G.:

Zellmorphologie im Exprimat von Nasenflügelfollikeln
und Comedonen
Arch. klin. exp. Derm. 237, 703 - 716 (1970)

59. Plewig G., Fulton J.E.:

Autoradiographische Untersuchungen an Epidermis und Adnexen
nach Vitamin A-Säure-Behandlung
Hautarzt 23, 128 - 136 (1972)

60. Plewig G., Kligman A.M.:

Exfoliants, Seite 277 - 279 in: Acne - Morphogenesis and
Treatment
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1975

61. Rassner G.:

Biochemische Aspekte der experimentellen Akanthose
Arch. klin. exp. Derm. 227, 829 - 832 (1965)

62. Rassner G.:

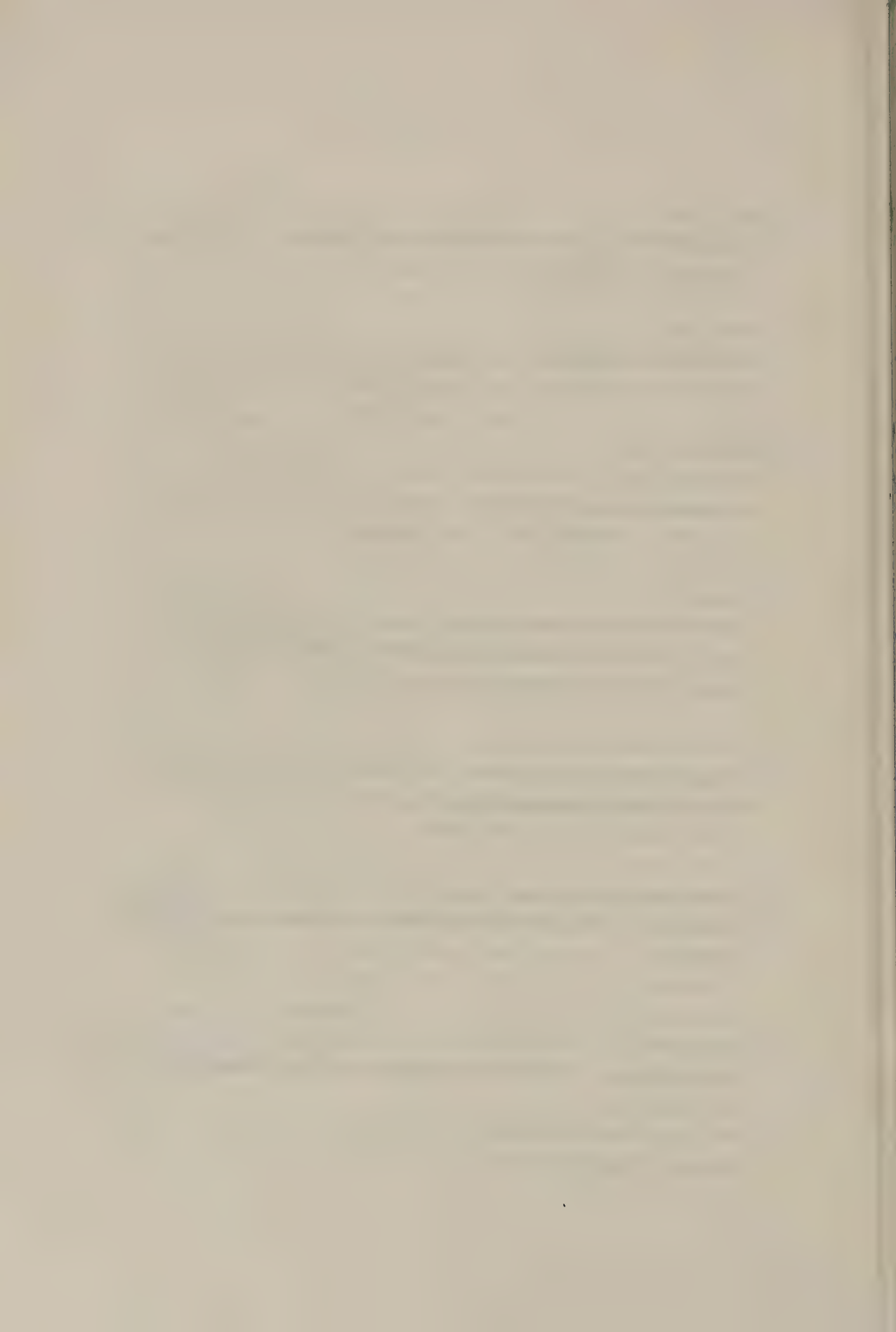
Die Akanthose
Hautarzt 20, 197 - 203 (1969)

63. Rogers A.W.:
Techniques of autoradiography
Elsevier Co. New York 1967
64. Salfeld K., Orth F.:
Über die Wirkung einiger differenter Antieckzematika auf
die normale Meerschweinchenhaut
I. Mitteilung
Arch. klin. exp. Derm. 221, 368 - 382 (1965)
65. Salfeld K., Orth F.:
Über die Wirkung einiger differenter Antieckzematika auf
die normale Meerschweinchenhaut
II. Mitteilung
Arch. klin. exp. Derm. 221, 383 - 393 (1965)
66. Salfeld K., Rupec M., Hoos I.:
Über die Wirkung einiger differenter Antieckzematika auf
die normale Meerschweinchenhaut
III. Mitteilung
Arch. klin. exp. Derm. 224, 392 - 401 (1966)
67. Schaaf F.:
Die Epidermisverbreiterung im Tierexperiment
Derm. Wschr. 139, 298 - 305 (1959)
68. Schaaf F.:
Die Meerschweinchenhaut als dermatologisches Testobjekt
Arch. klin. exp. Derm. 210, 327 - 330 (1960)
69. Schaaf F., Gross F.:
Die Reaktion der Haut gegenüber äußerlich applizierten
Stoffen
Dermatologica (Basel) 106, 170 - 175 (1953)

70. Schaaf F., Gross F.:
Tierexperimentelle Untersuchungen mit Salben und Salben-
grundlagen
Dermatologica (basel) 106, 357 - 376 (1953)
71. Schellander F.:
Reaktion von Epidermis und subepidermalen Bindegewebe
auf Hornschichtabrasie
Arch. klin. exp. Derm. 234, 158 - 167 (1969)
72. Schlenk, G.:
Die Salizylsäure
Arzneimittelforschung Bd II
Verlag Dr. Werner Seanger Berlin 1947
73. Schneider W., Tronnier H., Bussius H.:
Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Regene-
ration der Hautfunktion nach dem Prinzip der Umschlags-
emulsion in Verbindung mit Hautreinigung durch ein Waschgel
I. Mitteilung
Arzneimittelforsch. 10, 145 - 149 (1960)
74. Schneider W., Tronnier H., Bussius H.:
Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Regeneration
der Hautfunktion nach dem Prinzip der Umschlagsemulsion
in Verbindung mit Hautreinigung durch ein Waschgel
II. Mitteilung
Arzneimittelforsch. 10, 313 - 318 (1960)
75. Schwenke W., Wollmann Chr., Meyer F.U.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung ver-
schiedener Salbengrundstoffe und Salben auf die Epidermis
Dtsch. Ges.-wesen 27, 39 - 42 (1972)

76. Steigleder G.K.:
Beitrag zur Funktion der Akanthose
Arch. klin. exp. Derm. 200, 377 - 396 (1955)
77. Steigleder G.K.:
Struktur und Funktion der Haut, pp 1 - 20 In:
Dermatologie und Venerologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1972
78. Steigleder G.K. Schultis K.:
Experimentelle Untersuchungen zur Epidermisverbreiterung
Arch. klin. exp. Derm. 202, 567 - 576 (1956)
79. Steigleder G.K., Schumann H., Lennartz K.J.:
Autoradiographic in vitro - examination of psoriatic
skin before, during and after Dithranol Treatment
Arch. Derm. Forsch. 246, 231 - 235 (1973)
80. Stüttgen G., Schaefer F.:
Die Epidermis, pp. 8 - 29 In: Funktionelle Dermatologie
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1974
81. Taguchi Y.H., Tabachnick J.:
Evaluation of section thickness of skin in determining
the epidermal labelling index with tritiated Thymidine
Arch. Derm. Forsch. 247, 207 - 210 (1973)
82. Taylor J.R., Halprin L.M.
Percutaneous absorption of salicylic acid
Arch. Derm. 111, 740 - 743 (1975)

33. Unna P.G.:
Eine besondere Eigenschaft der Salicylsäure
Monatshefte 23, (1882)
34. Unna P.G.:
Ichthyol und Resorzin
Hamburg und Leipzig Verlag Leopold Voss 1886
35. Weinstein G.:
Autoradiographic studies of turnover time and protein
synthesis in pig epidermis
J. invest. Derm. 44, 413 - 419 (1965)
36. Weirich E.G.:
Über die Quantifizierung epidermoplastischer Reaktionen
mit Hilfe der seriellen Projektions-Histoplanimetrie
Arch. klin. exp. Derm. 239, 79 - 95 (1970)
37. Weirich E.G., Schenk C.:
Die reaktive Epidermoplasie der Meerschweinchenhaut als
Prüfmethode für Dermatika
Dermatologie (Basel) 139, Suppl. II, 1 - 36 (1969)
38. Williamson P., Kligman A.M.:
A new method for the quantitative investigation of cutaneous
bacteria
J. invest., Derm. 45, 498 - 503 (1965)
39. Wodniansky P.:
Die wichtigsten Behandlungsverfahren in der Dermato-Venerologie,
pp. 80 - 105.
In: Haut- und Geschlechtskrankheiten
Springer Verlag Wien 1973



Herrn Professor Dr. O. Braun-Falco möchte ich danken, da er mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit an seiner Klinik durchzuführen.

Bei Herrn Privatdozent Dr. G. Plewig bedanke ich mich für die Überlassung des Themas und dafür, daß er mich jederzeit bereitwillig bei meiner Arbeit unterstützte.

Mein Dank gilt auch Frau A. Endell, die mir mit Rat und Tat hilfreich zur Seite stand.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft, die mit den Mitteln Pl 58/3 diese Arbeit förderte, und auf diese Weise ihr Gelingen ermöglichte.

Lebenslauf

Klaus Windhager, geb. 9.4.50 in Neumarkt St. Veit

Vater: Georg Windhager

Mutter: Anastasia Windhager geb. Vetter

1956	Volksschule in Neumarkt St. Veit
1960	Volksschule in Algasing
1962	Musisches Gymnasium in Niederaltaich
Juni 1969	Reifeprüfung
Oktober 1969	Zahnmedizinstudium an der Universität München
1972	Physikum
Februar 1975	Zahnmedizinisches Staatsexamen
Oktober 1975	Wehrdienst in der Zahnstation der Graf-Aswin-Kaserne in Bogen

Summary

These studies, etc., are in progress at the time

of the present report.

Below are given the names of the

persons who are working on these

studies, and the names of the

persons who are working on the

studies, and the names of the

persons who are working on the

studies, and the names of the

persons who are working on the

studies, and the names of the

persons who are working on the

studies, and the names of the

